



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação



REYNALDO TRONCO GASPARINI

DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE INDUÇÃO E
MANUTENÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA MODERADA PARA O
TRATAMENTO DE TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Campinas
2020

REYNALDO TRONCO GASPARINI

DESENVOLVIMENTO DE UM SISTEMA DE INDUÇÃO E
MANUTENÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA MODERADA PARA O
TRATAMENTO DE TRAUMATISMO CRANIOENCEFÁLICO

Tese apresentada à Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para a obtenção do título de Doutor em Engenharia Elétrica na área de Eletrônica, Microeletrônica e Optoeletrônica.

Orientador: Prof. Dr. José Antonio Siqueira Dias

Coorientador: Prof. Dr. Antonio Luis Eiras Falcão

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À
VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA
PELO ALUNO REYNALDO TRONCO
GASPARINI, ORIENTADA PELO PROF.
DR. JOSÉ ANTONIO SIQUEIRA DIAS, E
COORIENTADA PELO PROF. DR.
ANTONIO LUIS EIRAS FALCÃO.

Campinas
2020

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Área de Engenharia e Arquitetura
Luciana Pietrosanto Milla - CRB 8/8129

G213d Gasparini, Reynaldo Tronco, 1983-
Desenvolvimento de um sistema de indução e manutenção de hipotermia terapêutica moderada para o tratamento de traumatismo cranioencefálico / Reynaldo Tronco Gasparini. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: José Antonio Siqueira Dias.
Coorientador: Antonio Luis Eiras Falcão.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

1. Hipotermia induzida. 2. Temperatura corporal. 3. Acidentes vasculares cerebrais. 4. Engenharia biomédica. 5. Eletrônica. I. Dias, José Antonio Siqueira, 1954-. II. Falcão, Antonio Luis Eiras, 1959-. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Development of a system for induction and maintenance of moderate therapeutic hypothermia for traumatic brain injury treatment

Palavras-chave em inglês:

Hypothermia induced

Body temperature

Stroke

Biomedical engineering

Electronics

Área de concentração: Eletrônica, Microeletrônica e Optoeletrônica

Titulação: Doutor em Engenharia Elétrica

Banca examinadora:

José Antonio Siqueira Dias [Orientador]

Salomón Soriano Ordinola Rojas

Maria Bernadete de Moraes França

Flávio José de Oliveira Moraes

Luís Fernando Caparroz Duarte

Data de defesa: 06-03-2020

Programa de Pós-Graduação: Engenharia Elétrica

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-9810-1074>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/2754812699331079>

COMISSÃO JULGADORA – TESE DE DOUTORADO

Candidato: Reynaldo Tronco Gasparini RA: 075768

Data da Defesa: 06 de março de 2020

Título da Tese: Desenvolvimento de um Sistema de Indução e Manutenção de Hipotermia Terapêutica Moderada para o Tratamento de Traumatismo Cranioencefálico

Prof. Dr. José Antonio Siqueira Dias (Presidente, FEEC/UNICAMP)

Prof. Dr. Salomón Soriano Ordinola Rojas (UNICID – São Paulo)

Profa. Dra. Maria Bernadete de Moraes França (UEL – Londrina)

Prof. Dr. Flávio José de Oliveira Moraes (UNESP – Tupã)

Prof. Dr. Luís Fernando Caparroz Duarte (UTFPR – Cornélio Procopio)

A ata de defesa, com as respectivas assinaturas dos membros da Comissão Julgadora, encontra-se no SIGA (Sistema de Fluxo de Tese) e na secretaria de Pós-Graduação da Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação.

À minha esposa e toda minha família

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela vida e pelas oportunidades, por estar presente em cada momento, ajudando-me a enfrentar todas as adversidades.

Agradeço imensamente aos meus pais, Reinaldo Gasparini e Maristela Tronco Gasparini, e minha irmã Katarine pelo apoio moral e emocional, incentivo e compreensão pelos momentos de ausência, que sempre me ensinaram valores e princípios que definiram integralmente minha formação como pessoa.

À minha amada esposa Thaisa Ventricci Koch Gasparini pelo apoio, dedicação, carinho, companheirismo, amor e compreensão durante estes anos que estamos juntos. Também aos meus sogros Cyro Tadeu e Maria Isabela, a quem tenho profundo carinho e admiração.

Ao meu orientador, Prof. Dr. José Antônio Siqueira Dias, pela oportunidade, orientação, amizade, acompanhamento e paciência dados a este trabalho e a mim. Também ao meu coorientador Prof. Dr. Antônio Luis Eiras Falcão pela ideia do projeto e orientação técnica na área médica.

Aos meus amigos da PRÓ-VIDA com quem tenho o privilégio de conviver e compartilhar o princípio da amizade. Em especial aos amigos Hermes e Jeferson pela ajuda com o meu projeto. Também ao idealizador e fundador da PRÓ-VIDA, Dr. Celso Charuri, que tornou possível a ideia desta grande família.

À minha grande família, em especial aos meus avós Lídio (*in memoriam*), Ana (*in memoriam*), Augusto (*in memoriam*) e Aparecida (*in memoriam*) que não puderam, em vida, presenciar esta conquista mas sempre acreditaram nela e, onde quer que estejam, tenho certeza que estão felizes com esta realização.

Aos amigos do antigo DEMIC Adelson, Alcides, Alex, Anderson, Maria Bernadete, Marllon, Pedro, Sérgio, Tércio e demais amigos do LEPO e do DEB que acompanharam o desenvolvimento deste trabalho. Agradeço em especial aos amigos Flávio, Luís, Rodrigo e Aldiane pela orientação e amizade que, indubitavelmente, fizeram a diferença para a conclusão deste trabalho. Também ao professor Elnatan pela colaboração e ensinamentos filosóficos nas mais diversas áreas.

Aos meus amigos de muitos anos que sempre torceram por mim, por estarem ao meu lado nos momentos que mais precisei e que, apesar da distância, sempre se fazem presentes.

Aos meus médicos, em especial a Dra. Emília Sato e o Dr. João Geraldo Houly, pela dedicação e acompanhamento em minha luta pela vida, ao longo dos últimos 16 anos.

A Allmed Pronefro Brasil por gentilmente ceder as linhas de sangue que foram fundamentais e necessárias para o desenvolvimento deste projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

“Science is not only compatible with spirituality; it is a profound source of spirituality.”

Carl Sagan

“O homem pretende ser imortal, e para isso defende princípios efêmeros. Um dia, inexoravelmente, descobrirá que para ser imortal deverá defender princípios absolutos. Nesse dia, morrerá para a carne, efêmera, e viverá para o espírito, eterno. Será imortal.”

Dr. Celso Charuri

Idealizador e fundador da Pró-vida

RESUMO

Hipotermia Terapêutica é uma técnica que envolve o resfriamento corpóreo sistêmico ou seletivo, de maneira intencional e controlada, para o tratamento de acometimentos como Traumatismo Cranioencefálico, Acidente Vascular Encefálico e Pós-parada Cardiorrespiratória. A diminuição da temperatura do corpo para valores abaixo da normalidade é uma intervenção clínica de comprovada eficácia, sendo empregada em salas de cirurgia desde os anos 1950 e que no início do século XXI ganhou reconhecimento como agente neuroprotetor. Atualmente existem diversas técnicas de resfriamento que podem ser invasivas ou não-invasivas, cada uma com suas vantagens e desvantagens. O método ideal seria aquele capaz de induzir rapidamente a hipotermia, sem risco de hiper resfriamento, manter a temperatura alvo durante a fase de manutenção, com mínima oscilação, propiciar um reaquecimento controlado e lento e ser minimamente invasivo. Cada caso deve ser avaliado individualmente para se definir o melhor método de resfriamento a ser utilizado. Neste trabalho é apresentado um novo equipamento de indução e manutenção de hipotermia terapêutica moderada de baixo custo, seguro e de fácil operação. O sistema compreende dois métodos de resfriamento, um invasivo e outro não-invasivo. O sistema invasivo envolve o resfriamento direto do sangue através de circulação extracorpórea, utilizando os mesmos circuitos de sangue dos procedimentos de hemodiálise, que são justapostos em trocadores de calor (placas de cobre e alumínio) de maneira que o resfriamento do sangue acontece dentro do próprio circuito, sem contato com qualquer outro equipamento. O não-invasivo utiliza *pads* autocolantes (do Arctic Sun®) posicionados sobre partes do corpo do paciente para atingir a temperatura sistêmica alvo da hipotermia através do resfriamento superficial. Por estes *pads* circula água resfriada previamente em um reservatório e dissipadores de calor de cobre e alumínio. Ambos os sistemas utilizam as mesmas estruturas de módulos Peltier e ventoinhas para o resfriamento dos trocadores de calor. A função central deste equipamento é diminuir a temperatura sistêmica do paciente, de maneira a atingir a temperatura alvo pré-definida de hipotermia o mais breve possível (fase de indução), controlar a temperatura hipotérmica com precisão para manter o mínimo de flutuação (fase de manutenção) e por fim, reaquecer o paciente lenta e controladamente até a normotermia (fase de reaquecimento).

Palavras-chave: Hipotermia Terapêutica; Circulação Extracorpórea; Temperatura Corporal; Acidentes Vasculares Cerebrais; Refrigeração Termoelétrica; Eletrônica.

ABSTRACT

Therapeutic Hypothermia is a technique that involves an intentional and controlled, systemic or selective body cooling, for the treatment of conditions such as traumatic brain injury, stroke, and post-cardiac arrest. Decreasing body temperature to below normal levels is a proven clinical intervention and has been used in operating rooms since the 1950s and in the early 21st century gained recognition as a neuroprotective agent. There are currently several cooling techniques available which can be invasive or non-invasive, each one has its advantages and disadvantages. The ideal method would be one capable of rapidly inducing hypothermia without risk of overcooling, maintaining the target temperature during the maintenance phase, with minimal oscillation, providing controlled and slow rewarming and being minimally invasive. Each case should be evaluated individually to define the best cooling method to be used. This paper presents a new low cost, safe and easy operation equipment of induction and maintenance of moderate therapeutic hypothermia. The system comprises two cooling methods, an invasive one and a noninvasive one. The invasive system involves direct cooling of the blood through cardiopulmonary bypass, using the same blood lines from hemodialysis procedures, which are fitted in heat exchangers (copper and aluminum plates) so that blood cooling occurs within the circuit itself, and no contact with any other equipment. The noninvasive one utilizes self-adhesive pads (from Arctic Sun[®]) placed on parts of the patient's body to achieve the target systemic temperature of hypothermia through surface cooling. Through these pads circulate previously cold water cooled in a tank and heatsinks made of copper and aluminum. Both systems use the same Peltier module structures and fans for cooling heat exchangers. The central function of this equipment is to decrease the patient's systemic temperature in order to reach the pre-set target temperature of hypothermia as rapid as possible (induction phase), control the hypothermic temperature precisely to maintain minimal fluctuation (maintenance phase) and, finally, slow and controlled rewarming of the patient until the normothermia (rewarming phase).

Keywords: Therapeutic Hypothermia; Extracorporeal Circulation; Body Temperature; Stroke; Thermoelectric Cooling; Electronics.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1 – Display do sistema Arctic Sun® e o posicionamento dos <i>pads</i> no paciente.	23
Figura 1.2 – <i>Pad</i> do Arctic Sun® e seu sistema de 3 camadas: isolamento, filme fino e adesivo de hidrogel.....	23
Figura 1.3 – Dispositivo CritiCool® e o envoltório CureWrap™.	24
Figura 1.4 – Sistema de hipo-hipertermia Blanketrol® III da Gentherm.....	25
Figura 1.5 – Sistema ThermoSuit® completo inflado, utilizado sobre uma maca convencional.	26
Figura 1.6 – Unidade de controle de temperatura BrainCool™ e <i>pads</i> aplicados nas regiões da cabeça/pescoço, coxas e tronco.	27
Figura 1.7 – Resfriamento por pulverização de líquido arrefecido na cavidade nasal.....	28
Figura 1.8 – Sistema intravascular de indução e manutenção de HT Thermogard XP®.....	29
Figura 1.9 – Sistema de indução e manutenção de HT por cateter InnerCool RTx.	30
Figura 2.1 – Propriedades neuroprotetoras da HT em função do tempo pós-lesão (URBANO e ODDO, 2012).	41
Figura 3.1 – Esquemático do optoacoplador e ligação das Pontes-H com os módulos Peltier.	44
Figura 3.2 – Esquemático da expansão das Pontes-H com os módulos Peltier e conexões das ventoinhas acopladas às pontes para dissipação de calor.	45
Figura 3.3 – Ilustração do circuito principal do sistema.....	46
Figura 3.4 – Esquemático da unidade de processamento do sistema, o microcontrolador MSP430F6736, leds indicativos, botões e o <i>display</i> LCD	48
Figura 3.5 – Circuito interno do PMP4201G (PMP4201 DATASHEET, 2009).	49
Figura 3.6 – a) Esquemático dos sensores de temperatura e b) Foto do sensor coberto com resina.....	50
Figura 3.7 – Diagrama de blocos do circuito de controle e alimentação.....	51
Figura 3.8 – Esquemático do circuito de acionamento e controle da bomba peristáltica.....	52
Figura 3.9 – 1º estágio da estrutura de resfriamento: placa de alumínio, onde o circuito de sangue é encaixado, 3 pilhas de 2 módulos Peltier cada, dissipadores de alumínio e ventoinhas. Uma outra placa de alumínio com espuma elastomérica é disposta sobre a primeira placa.	53
Figura 3.10 – 2º estágio da estrutura de resfriamento: placa de cobre, 6 pilhas de 2 módulos Peltier cada, dissipadores de alumínio e ventoinhas, placa de cobre com espuma elastomérica.	54

Figura 3.11 – 1º e 3º estágios de resfriamento: água é colocada no reservatório de alumínio, que é resfriado pelos módulos Peltier. A bomba peristáltica bombeia a água que passa pelo 2º estágio (figura 3.12), pelos <i>pads</i> de resfriamento corpóreo e, então, pelo 3º estágio, retornando ao reservatório.	55
Figura 3.12 – 2º estágio de resfriamento: após ser retirada do reservatório (1º estágio), a água circula por 2 dissipadores de alumínio dispostos sobre os módulos Peltier, passa pela bomba peristáltica, <i>pads</i> de resfriamento, pelo 3º estágio e retorna ao reservatório (figura 3.11).	56
Figura 3.13 – Sistema de circulação extracorpórea para hipotermia terapêutica. (1) sensores de temperatura timpânicos, (2) circuito eletrônico de controle, (3) bomba peristáltica de roletes, (4) placa de alumínio, (5) placa de cobre, (6) conexão entre os circuitos de sangue descartáveis e os cateteres intravasculares, (7) cateteres intravasculares para acesso venoso (neste exemplo foi utilizado o acesso pela veia jugular), (8) controle da bomba peristáltica, (9) controle de temperatura das placas de alumínio e cobre através dos módulos Peltier, (10) conexão entre os circuitos de sangue arterial e venoso, (11) câmara cata bolhas, (12) circuitos de sangue descartáveis arterial e venoso.	57
Figura 4.1 – Tempo necessário para baixar a temperatura a 32° C pelo resfriamento superficial considerando as taxas metabólicas de 0,7 met e 0,8 met.....	61
Figura 4.2 – Temperatura em função do tempo na fase de aquecimento pelo sistema não-invasivo.....	62
Figura 4.3 – Tempo necessário para baixar a temperatura a 32° C por circulação extracorpórea simulando taxas metabólicas de 0,7 met e 0,8 met.....	64
Figura 4.4 – Tempo necessário para alcançar a temperatura alvo de Hipotermia Profunda de 30° C por circulação extracorpórea considerando 0,7 met e 0,8 met de taxa metabólica.	65
Figura 4.5 – Temperatura em função do tempo durante a fase de aquecimento pelo sistema invasivo.....	66
Figura A.1 – Placa principal.....	78
Figura A.2 – Placa principal e módulos Peltier.....	79
Figura A.3 – Módulos Peltier	79
Figura A.4 – Placa de cobre do sistema invasivo, bomba peristáltica e circuito de controle da bomba.	80
Figura A.5 – Protótipo completo do sistema invasivo com as placas de cobre e alumínio sobre os módulos Peltier e linhas de sangue acopladas na bomba peristáltica e nas placas de resfriamento.	81
Figura A.6 – Protótipo completo do sistema não-invasivo com os dissipadores e reservatório de alumínio sobre os módulos Peltier e dissipador com cânulas de cobre conectados a bomba peristáltica e aos <i>pads</i> do Arctic Sun®.....	82
Figura A.7 – Placa principal ligada.	83

LISTA DE TABELAS

Tabela 2.1 – Classificação da hipotermia (POLDERMAN e HEROLD, 2009).	33
Tabela 4.1 – Tempo de indução da HT em relação à potência simulada do corpo humano.	67
Tabela 4.2 – Variação da temperatura durante a fase de manutenção em 32° C.	67

LISTA DE ABREVIACÕES

A/D	Analógico/Digital
ASHRAE	American Society of Heating, Refrigerating, and Air Conditioning Engineers
ATP	Adenosina Trifosfato
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CI	Circuito Integrado
CMOS	<i>Complementary Metal Oxide Semiconductor</i>
DMOS	<i>Double-Diffused MOS</i>
GPIO	<i>General Purpose Input Output</i>
HT	Hipotermia Terapêutica
I _c	Corrente de coletor
met	<i>metabolic equivalent of task</i>
PCR	Parada Cardiorrespiratória
PES	Potencial Evocado Somatossensorial
PI	Proporcional Integral
PWM	<i>Pulse Width Modulation</i>
RPM	Rotações Por Minuto
RxD	<i>Receive Data</i>
SOT	<i>Small Outline Transistor</i>
TBJ	Transistor Bipolar de Junção
TCE	Traumatismo Cranioencefálico
TRPV	Receptor Vanilóide de Potencial Transiente
TxD	<i>Transmit Data</i>
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
V _{BC}	Tensão base-coletor
V _{BE}	Tensão base-emissor

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
1.1	Objetivo	17
1.2	Revisão bibliográfica	18
1.3	Equipamentos de hipotermia disponíveis atualmente.....	22
2	PRINCIPAIS CONCEITOS SOBRE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA.....	31
2.1	Classificação da hipotermia	33
2.2	Fases da HT	33
2.3	Métodos de resfriamento	35
2.4	Fatores que influenciam a eficácia da hipotermia	36
2.5	Alterações fisiológicas, efeitos colaterais e complicações da HT	37
2.6	Mecanismos dos efeitos neuroprotetores.....	39
3	SISTEMA DE INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA	42
3.1	Módulos Peltier e dissipadores	42
3.2	O <i>hardware</i> de controle	45
3.3	Sensores de temperatura projetados.....	48
3.4	Bomba peristáltica de roletes e circuito de controle de velocidade.....	51
3.5	Placas resfriadoras, dissipadores de calor e circuitos sanguíneo e de água.....	52
3.6	Resfriamento do sangue por circulação extracorpórea.....	56
3.7	<i>Software</i> de controle	58
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	60
4.1	Sistema não-invasivo (resfriamento superficial por <i>pads</i>)	60
4.2	Sistema invasivo (circulação extracorpórea)	63
5	CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS	69
5.1	Trabalhos Futuros	70
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	72
	APÊNDICE A – FOTOS DO PROTÓTIPO DESENVOLVIDO.....	78

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A temperatura central corporal é um parâmetro fisiológico precisamente controlado. Os seres humanos são homeotérmicos e dispõem de um sistema termorregulador que, para manutenção das funções metabólicas, permite pequenas variações de 0,2 a 0,4° C ao redor de 37° C. Este controle preciso resulta de respostas termorregulatórias agressivas, que são desencadeadas por pequenos desvios da temperatura fisiológica normal (BIAZZOTTO *et al.*, 2006; LOPEZ *et al.*, 1994; SESSLER e SLADEN, 1997).

O processo fisiológico mais importante é a regulação do fluxo sanguíneo para a pele; quando a temperatura interna se eleva a um determinado ponto, mais sangue é direcionado para a pele. Essa vasodilatação pode aumentar 15 vezes o fluxo sanguíneo da pele em calor extremo, transportando o calor interno para a pele e, então, transferindo para o ambiente. Quando a temperatura corporal cai abaixo de um determinado ponto, o fluxo sanguíneo da pele é reduzido (vasoconstrição) para economizar calor, a tensão muscular aumenta para gerar calor adicional, causando tremores visíveis (ASHRAE, 2009).

Localizado no cérebro, o hipotálamo é o órgão de controle central da temperatura corporal, é irrigado por sangue arterial e possui sensores para temperatura quente e fria. Ele também recebe informações térmicas de sensores de temperatura na pele e de outros locais como medula espinhal e intestino (ASHRAE, 2009).

As atividades metabólicas do corpo resultam quase completamente em calor que deve ser continuamente dissipado e regulado para manter as temperaturas normais do corpo. A perda insuficiente de calor leva ao superaquecimento (hipertermia) e a perda excessiva de calor resulta no resfriamento do corpo (hipotermia). Temperaturas internas inferiores a 28° C podem levar a graves arritmias cardíacas e morte e, temperaturas superiores a 46° C podem causar danos irreversíveis ao cérebro. Portanto, uma regulação precisa da temperatura corporal é fundamental para a saúde (ASHRAE, 2009).

A Hipotermia Terapêutica (HT), envolve a redução da temperatura corpórea para valores abaixo da normalidade, de forma controlada, na tentativa de proteger um órgão em risco de lesão. Esta é uma técnica de comprovada eficácia em condições clínicas como AVE (Acidente Vascular Encefálico), TCE (Traumatismo Cranioencefálico), lesão da medula

espinhal e em pacientes reanimados pós-PCR (Parada Cardiorrespiratória). Vários estudos demonstraram que a hipotermia desencadeia uma série de fatores benéficos como limitação do grau de dano isquêmico, diminuição do volume do infarto, aumento da janela de tempo para o início de eventos danosos, limitação da lesão de reperfusão, entre outros (MARION e BULLOCK, 2009; AHMED, BULLOCK e DIETRICH, 2016; ABOU-CHEBL *et al.*, 2004).

A HT tem sido empregada rotineiramente em salas de cirurgia nos últimos 50 anos e, no início do século XXI, ganhou reconhecimento como agente neuroprotetor em vítimas de parada cardíaca. Sua aplicação está indicada nas diretrizes da *American Heart Association* e da *European Resuscitation Council* (VARON e ACOSTA, 2008).

A hipotermia pode ser induzida por métodos de resfriamento externo (não-invasivos), dispositivos intravasculares ou circulação extracorpórea (invasivos). O resfriamento externo, de superfície, inclui cobertores de ar, colchões de água, banho de álcool e bolsas de gelo. A principal vantagem desses métodos é que não necessitam de equipamentos avançados e o baixo custo, mas leva muitas horas para atingir a temperatura alvo, aumentando a chance de complicações. Cateteres cobertos com agentes antitrombóticos podem ser inseridos no sistema venoso, permitindo o resfriamento mais rápido em direção à temperatura corporal alvo. Outros métodos de indução de HT serão apresentados no capítulo 2.

1.1 Objetivo

O objetivo deste trabalho foi desenvolver um equipamento de baixo custo e de fácil operação para indução e manutenção de hipotermia terapêutica moderada sistêmica, de maneira controlada e segura, para o tratamento principalmente de pacientes vítimas de Traumatismo Cranioencefálico, Acidente Vascular Encefálico ou pacientes reanimados pós-Parada Cardiorrespiratória. A indução da hipotermia pode ser feita por duas vias sendo uma invasiva, onde é realizada circulação extracorpórea para o resfriamento direto do sangue, e outra não-invasiva, através do resfriamento cutâneo utilizando um envoltório ou manta onde circula um líquido refrigerante em seu interior e fica em contato direto com o corpo do paciente. Neste trabalho foram utilizados os *pads* autocolantes de hidrogel (do Arctic Sun®), com circulação de água em seu interior, que podem ser posicionados nas costas, laterais do abdome e tórax e coxas do paciente para atingir a temperatura sistêmica alvo da hipotermia através do resfriamento superficial.

1.2 Revisão bibliográfica

O uso terapêutico da hipotermia como medida de proteção para o cérebro foi introduzido na década de 1950, mas ainda em 1945, Fay descreve o resfriamento terapêutico do cérebro depois de um traumatismo, usando irrigação local de fluído gelado no interior da caixa craniana ou sistemicamente usando cobertores de refrigeração (FAY, 1959; AHMED, BULLOCK e DIETRICH, 2016).

Em 1953, Bigelow e MCBIRNIE publicaram um estudo em que realizaram a exclusão do coração com interrupção prolongada da circulação em marmotas e macacos em baixas temperaturas do corpo. Os resultados mostraram o potencial da hipotermia terapêutica na realização de cirurgias cardíacas (BIGELOW e MCBIRNIE, 1953). Dois anos depois, Rosomoff e Gilbert, demonstraram uma relação entre temperatura corpórea, pressão intracraniana e volume cerebral, que diminui com a hipotermia (ROSOMOFF e GILBERT, 1955).

Em 1954, Parkins, Jensen e Vars construíram um dispositivo de maneira que o sangue da artéria carótida era retirado, resfriado extracorporeamente através de uma bobina de polivinil imersa no gelo, e bombeada de volta para a artéria. Os autores foram capazes de atingir temperaturas cerebrais abaixo de 12° C, sendo que nesta faixa ocorreu significativa lesão neuronal, e observaram que os efeitos neuroprotetores se deram na faixa de temperatura cerebral de 15° C a 20° C e temperatura sistêmica de 32° C (PARKINS, JENSEN e VARS, 1954).

Sedzimir, em 1959, avaliou o possível uso da hipotermia como medida terapêutica em casos de traumatismo cranioencefálico grave e hemorragia intracraniana espontânea. Relatou-se que em um grupo de 30 pacientes submetidos à hipotermia, 17 sobreviveram, o que era um número expressivo para aquela época (SEDZIMIR, 1959). No mesmo ano, Benson *et al.* estudaram o efeito da hipotermia induzida em pacientes ressuscitados pós-PCR. Dos pacientes submetidos à hipotermia 50% sobreviveram, enquanto apenas 14% dos que não foram sobreviveram. Os autores também já avaliavam a importância do intervalo de tempo entre a PCR e o resfriamento, bem como a influência da profundidade da hipotermia induzida (BENSON *et al.*, 1959).

Entre as décadas de 1960 e 1980, o uso da hipotermia terapêutica diminuiu devido ao seu potencial para complicações. Mesmo assim, muitos médicos continuaram a investigar seus benefícios potenciais. Estudos em animais mostraram que os benefícios também podiam

ser obtidos com hipotermia leve (32-35° C), ao invés da moderada ou profunda, com efeitos colaterais menores, atraindo novamente pesquisadores para esse campo (POLDERMAN, 2004; VARON e ACOSTA, 2008).

Ainda em 1986, Forman *et al.* examinaram a viabilidade de induzir hipotermia através de ventilação com fluorocarbono líquido frio em modelos de cordeiro neonatos. Seus estudos mostraram que a temperatura retal dos animais que respiram fluorocarbono a 20° C caiu para 25,9° C em 60 minutos. Concluiu-se que, taxas de resfriamento suficientemente rápidas podem ser obtidas com pequenos gradientes de temperatura na interface sangue-alvéolo (FORMAN *et al.*, 1986).

Em 1996, Schwartz *et al.* fizeram a perfusão de sangue autólogo frio, através da artéria carótida comum de babuínos, no resfriamento seletivo do cérebro, sem levar à hipotermia sistêmica. O sangue era retirado da artéria femoral, resfriado num recipiente com água e bombeado de volta para artéria carótida comum na pressão arterial sistêmica. Dentro de um tempo médio de 26 ± 13 minutos foi possível atingir a temperatura cerebral de 18-19° C e a temperatura sistêmica estabilizada em torno de 34° C. Observou-se a diminuição do fluxo sanguíneo cerebral relacionada à hipotermia seletiva (SCHWARTZ *et al.*, 1996).

Em estudo publicado por Bernard *et al.*, em 1997, foram examinados os efeitos da hipotermia leve (33° C), induzida por resfriamento superficial em pacientes admitidos à emergência, vítimas de parada cardiorrespiratória extra-hospitalar e mantida por 12 horas em UTI. Foi observada uma melhora significativa da sobrevida dos pacientes submetidos à hipotermia em relação ao grupo controle (45% contra 77% de mortalidade, respectivamente) (BERNARD, JONES e HORNE, 1997). Gal *et al.*, em 2002, também examinaram os efeitos da hipotermia leve (34° C) em pacientes com traumatismo cranioencefálico grave. Os resultados também mostraram melhor recuperação neurológica nos pacientes submetidos ao tratamento (GAL *et al.*, 2002).

Schwab *et al.*, em 1998, induziram hipotermia moderada em pacientes com isquemia severa da artéria cerebral média. A hipotermia foi induzida dentro do intervalo de 14 ± 7 horas após a isquemia e alcançada utilizando mantas de resfriamento, infusões frias e banho frio. A temperatura central do corpo dos pacientes foi mantida em 33° C entre 48 e 72 horas. Foi observado que a pressão intracraniana durante a hipotermia foi reduzida significativamente e a maioria dos pacientes sobreviveram à isquemia. A complicação mais frequente observada foi pneumonia em 40% dos pacientes e outros efeitos adversos não foram detectados (SCHWAB *et al.*, 1998).

Em 2002, Behringer *et al.* testaram um sistema de resfriamento veno-venoso em cães. Usando dois cateteres venosos, o sangue foi bombeado por uma pequena bomba de roletes, produzindo um fluxo de 200 ml/min, através de tubos de administração de fluídos que estavam imersos em água gelada. A temperatura da membrana timpânica caiu de 37,5° para 34° C em 5 minutos e de 37,5° C para 32° C em aproximadamente 8 minutos. Em comparação, o resfriamento superficial com álcool, ventilador e bolsas de gelo levou para reduzir para as mesmas temperaturas, 20 minutos e 30 minutos, respectivamente (BEHRINGER *et al.*, 2002). Ainda em 2002, Safar e Kochanek constataram que a hipotermia moderada (32-34° C), ao invés da hipotermia profunda ($\leq 30^{\circ}$ C), era suficiente para promover neuroproteção, com efeitos adversos menores, pois a redução da demanda metabólica cerebral é apenas um dos diversos mecanismos de proteção da hipotermia (SAFAR e KOCHANNEK, 2002).

Bernard *et al.* e Virkkunen *et al.* estudaram os efeitos hemodinâmicos e da hipotermia induzida pela perfusão pré-hospitalar de solução de Ringer gelada. Ambos os grupos observaram uma diminuição significativa da temperatura corporal central, sendo este um método barato e efetivo de indução de hipotermia que pode ser utilizado antes da chegada do paciente ao hospital (BERNARD *et al.*, 2003; VIRKKUNEN *et al.*, 2004).

Em 2004, Mayer *et al.* realizaram um ensaio clínico para avaliar a eficácia de um sistema de resfriamento superficial. O equipamento, conhecido como Arctic Sun® 5000, incluía uma série de *pads* autoadesivos revestidos de hidrogel onde circula água em seu interior por pressão negativa com temperatura controlada. Quando comparado com a terapia por mantas de resfriamento convencional, o Arctic Sun® se mostrou superior reduzindo significativamente a febre em pacientes neurológicos críticos (MAYER *et al.*, 2004).

Zviman *et al.* desenvolveram um método para indução de hipotermia terapêutica que consistia em um sistema de circulação do sangue num circuito extracorpóreo. O sangue é bombeado para um reservatório por uma bomba peristáltica. Quando o bombeamento do volume de sangue definido pelo usuário é completado, o sangue é bombeado de volta passando por um resfriador. O método foi testado em suínos. O resfriamento do sangue com o resfriador externo a 10° C reduziu a temperatura do cérebro em torno de $0,49 \pm 0,09^{\circ}$ C por minuto, por 10 minutos. Com o resfriador a 4° C a temperatura cerebral diminuiu $0,61 \pm 0,18^{\circ}$ C por minuto. Esse método é um dos que promovem a redução da temperatura mais rapidamente, mas devem ser usados apenas onde há acompanhamento 24 horas por dia e realizado por equipe especializada (ZVIMAN *et al.*, 2004).

Em 2006, Liu *et al.* definiram três grupos randomizados de pacientes e compararam o resfriamento cerebral seletivo não-invasivo com hipotermia sistêmica suave e um grupo de controle. O tratamento foi realizado por até 6 horas por dia nos primeiros três dias após a lesão. O resfriamento cerebral seletivo alcançou temperatura cerebral mais baixa (33° C) em relação à hipotermia sistêmica suave (35° C) e diminuição da pressão intracraniana. O percentual de pacientes com resultado neurológico bom melhorou significativamente nos grupos de resfriamento cerebral seletivo e hipotermia sistêmica suave, sendo ainda maior no primeiro grupo (LIU *et al.*, 2006).

Qiu *et al.*, apresentaram o resultado de um estudo em que fizeram o resfriamento local não-invasivo do cérebro, através do resfriamento do pescoço e cabeça, em pacientes com TCE. A temperatura do cérebro dos pacientes foi mantida entre 33 e 35° C por 3 dias. Foi observado que a pressão intracraniana estava menor nos pacientes submetidos à hipotermia em comparação com o grupo controle. Ademais, 6 meses após o traumatismo a recuperação neurológica também foi melhor nesses pacientes do que no grupo controle e não houve complicações de natureza grave (QIU *et al.*, 2006).

Covaciu *et al.*, em 2008, publicaram os resultados do uso de cateteres de balão preenchidos com solução salina fria (8-10° C) circulante, introduzidos no interior da cavidade nasal em porcos, para o resfriamento seletivo do cérebro. A hipotermia foi mantida por um período de 6 horas e houve uma rápida diminuição da temperatura cerebral. Em 20 minutos de hipotermia houve uma redução média de 2,8° C na temperatura, atingindo a temperatura alvo de 35° C (COVACIU *et al.*, 2008).

Em 2010, Weihs *et al.* realizaram um estudo para identificar um nível ótimo de hipotermia durante a PCR, imediatamente antes da manobra de ressuscitação com um sistema de resfriamento extracorpóreo rápido e controlado, através de um cateter de balão aórtico, e sem sobrecarga de fluídos, para resultado neurológico em porcos. Estes foram divididos em 3 grupos e as temperaturas cerebrais alvo foram de 30° C, 24° C e 18° C. Os resultados não mostraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos de diferentes níveis de hipotermia. Entretanto, os animais com menor redução de temperatura cerebral (para 30,4° C) mostraram melhor tendência à sobrevida (WEIHS *et al.*, 2010).

Wang *et al.*, em 2013, investigaram a proteção neuronal da hipotermia local prolongada no local da craniectomia pós-TCE em ratos. Os resultados sugerem que o resfriamento local com água fria a 5-6° C pode melhorar o traumatismo, reduzindo o volume do infarto, a perda de células neuronais e a apoptose (WANG *et al.*, 2013).

Em 2016, Ahmed *et al.* publicaram uma revisão destacando os resultados de ensaios clínicos randomizados para aplicação de hipotermia de curta e longa duração. Em pacientes com TCE grave, a hipotermia mantida por menos de 48 horas não apresentou benefícios. Já os pacientes mantidos em hipotermia por mais de 72 horas apresentaram benefícios como a redução da pressão intracraniana (AHMED, BULLOCK e DIETRICH, 2016).

Mais recentemente, Teh *et al.* avaliaram a eficácia e os efeitos neuroprotetores da aplicação da hipotermia local prolongada pós-lesão medular espinal em roedores. A indução de hipotermia local moderada ($30 \pm 0,5^\circ \text{C}$) foi feita por 5 e 8 horas, duas horas após a lesão. Os efeitos neuroprotetores foram avaliados através do monitoramento do potencial evocado somatossensorial (PES) e do comportamento motor. Os resultados apresentaram significativa recuperação da amplitude do PES no grupo de tratamento de 8 horas, a partir do 14º dia, até o dia 28 e 42. No grupo de tratamento de 5 horas apresentaram melhora significativa apenas no 42º dia. Ambos os grupos mostraram maior preservação do parênquima em relação ao grupo controle (TEH *et al.*, 2018).

Há centenas de estudos que comprovam a eficácia da HT em diversas condições clínicas. O sucesso do tratamento por hipotermia depende de muitos fatores incluindo o método de resfriamento, se a hipotermia é local ou sistêmica, a janela de tempo entre o início da indução e a ocorrência da condição clínica como PCR ou TCE, o nível da hipotermia, o tempo de indução (até a temperatura alvo ser alcançada), duração da terapia e a velocidade de reaquecimento. Esses fatores serão apresentados no Capítulo 2.

1.3 Equipamentos de hipotermia disponíveis atualmente

A HT pode ser seletiva ou sistêmica. A HT seletiva consiste no resfriamento local de um órgão (como o cérebro) ou conjunto de órgãos de interesse. A HT sistêmica, também chamada de convencional ou corpórea, é caracterizada pelo resfriamento de todo o corpo, incluindo o órgão, ou órgãos, de interesse. Dos equipamentos desenvolvidos até o momento para indução de HT, os mais utilizados são de hipotermia sistêmica e fundamentam-se no mecanismo de resfriamento da superfície cutânea. Entre eles estão:

➤ Arctic Sun®

O sistema de manutenção de temperatura Arctic Sun® 5000, produzido pela Medivance, Inc. (figura 1.1), é um sistema não-invasivo, que gerencia a temperatura do paciente com precisão, através da circulação de água gelada no interior de *pads* (figura 1.2), aderidos diretamente à pele do paciente usando um adesivo chamado hidrogel. Esses *pads* cobrem determinadas áreas do corpo como costas, laterais do abdome e tórax e coxas, deixando a maior parte do corpo livre para procedimentos médicos (ARCTIC SUN® 5000, 2018).

O dispositivo opera sob pressão negativa e a água circula no interior dos *pads* a uma temperatura de 4 a 42° C. Ao controlar a temperatura da água que circula no interior dos *pads* de gel, o Arctic Sun® controla a temperatura do paciente.



Figura 1.1 – Display do sistema Arctic Sun® e o posicionamento dos *pads* no paciente.

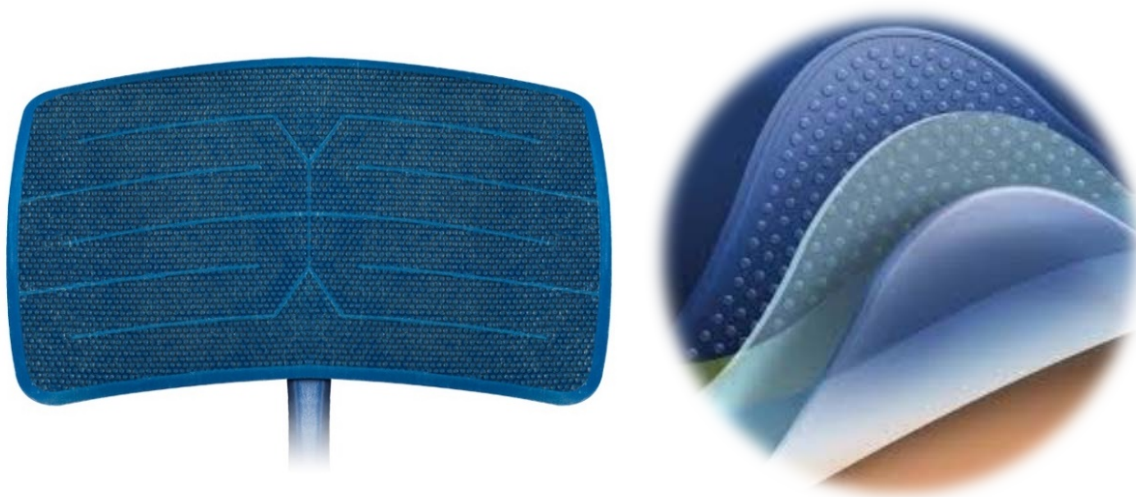


Figura 1.2 – Pad do Arctic Sun® e seu sistema de 3 camadas: isolamento, filme fino e adesivo de hidrogel (FONTE: <http://www.medivance.com>).

➤ **CritiCool®**

O CritiCool®, desenvolvido pela Belmont® Medical Technologies, é um sistema de manutenção de temperatura indicado para monitorar e controlar a temperatura do paciente. O sistema é composto por dois elementos, o dispositivo CritiCool® e um envoltório chamado CureWrap™ (figura 1.3). O sistema funciona como uma unidade de controle, que monitora a temperatura central do paciente e, através de uma bomba de resfriamento/aquecimento, ajusta a temperatura da água conforme necessário, para manter o paciente dentro das configurações de temperatura pré-estabelecidas e circula em um sistema de circuito fechado através do envoltório CureWrap™ (CRITICOOL, 2019).

O seu envoltório exclusivo é uma vestimenta flexível de peça única e uso único e envolvem facilmente partes individuais do corpo, maximizando a superfície de cobertura. O envoltório é preso através de tiras adesivas que aderem à própria vestimenta e não ao paciente.



Figura 1.3 – Dispositivo CritiCool® e o envoltório CureWrap™
(FONTE: <https://www.belmontmedtech.com>).

➤ **Blanketrol® III**

O sistema de hipo-hipertermia Blanketrol® III (figura 1.4), produzido pela Gentherm, é utilizado para baixar ou aumentar a temperatura e/ou manter uma temperatura desejada do paciente por meio de transferência de calor condutiva. O equipamento é composto por um aquecedor, um compressor, uma bomba de circulação e cobertores/almofadas (BLANKETROL III, 2018).

O sistema utiliza água destilada que é aquecida ou arrefecida e bombeada da unidade para um cobertor, que é posicionado abaixo e/ou sobre o paciente. A água circula através do cobertor e volta para a unidade. Sua operação pode ser definida com base na temperatura da água, pré-definindo sua temperatura alvo (controle manual), ou baseada na temperatura do paciente (controle automático), na qual é utilizado um sensor de temperatura esofágico ou retal reutilizável para monitorar a temperatura central.



Figura 1.4 – Sistema de hipo-hipertermia Blanketrol® III da Gentherm
(FONTE: <https://www.gentherm.com/medical/home>).

➤ **ThermoSuit®**

O sistema ThermoSuit® (figura 1.5), produzido pela Life Recovery System, é utilizado para o resfriamento do paciente através do contato direto da água com a pele. A água circula sobre o paciente e retorna a uma bomba, através de um ciclo contínuo, retirando o calor do corpo de maneira mais rápida que os equipamentos que utilizam mantas de resfriamento.

O equipamento se baseia em 3 variáveis para otimização do sistema: área de contato do corpo com a água (mais de 90%), temperatura da água e a taxa do fluxo de água que circula sobre a pele. A taxa média de resfriamento utilizando esse sistema é de 3° C/h (DAI *et al.*, 2015).



Figura 1.5 – Sistema ThermoSuit® completo inflado, utilizado sobre uma maca convencional (FONTE: <https://www.life-recovery.com>).

➤ **BrainCool™**

O BrainCool™, da empresa de mesmo nome, também é um equipamento de indução e manutenção de HT por resfriamento superficial, focado em 3 regiões anatômicas independentes: cabeça/pescoço, coxas e tronco (figura 1.6). O sistema regula a temperatura corporal em pacientes adultos com *pads*, aplicados sobre a pele e preenchidos com BC Cool (líquido de refrigeração biológico e atóxico), conectados a sua unidade de controle automático de temperatura (BRAINCOOL, 2020).

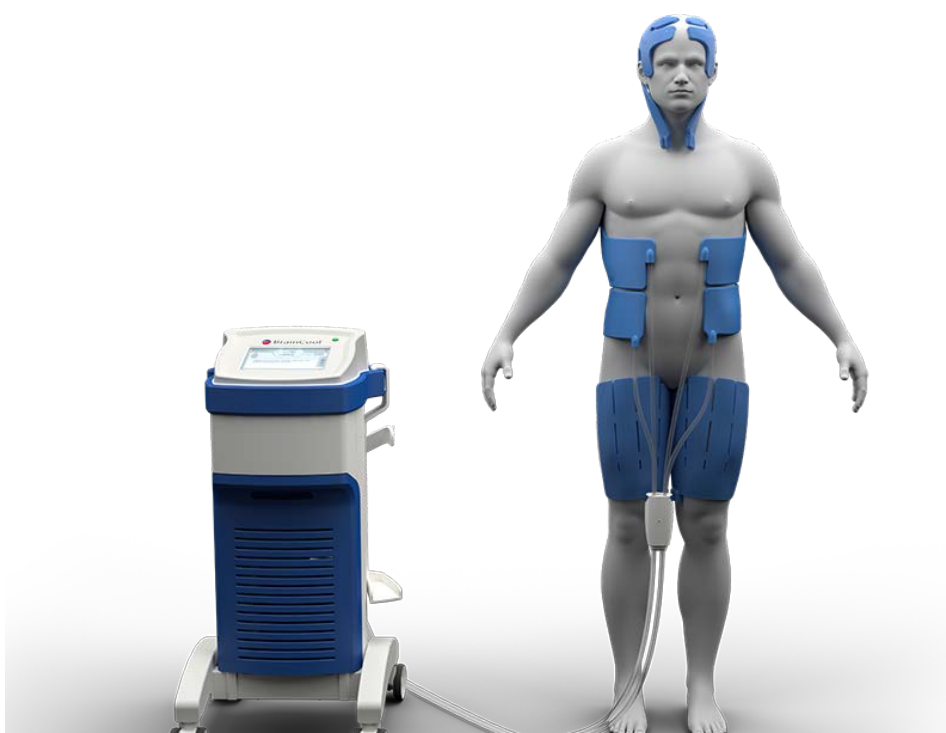


Figura 1.6 – Unidade de controle de temperatura BrainCool™ e *pads* aplicados nas regiões da cabeça/pescoço, coxas e tronco (FONTE: <http://www.braincool.se>).

➤ **RhinoChill®**

O RhinoChill®, produzido também pela BrainChill™, é um equipamento portátil, não-invasivo e alimentado por bateria, para resfriamento rápido e precoce, para o tratamento de PCR súbita e AVE. Através de um cateter, o líquido de arrefecimento é pulverizado nas narinas e evapora dentro da cavidade nasal (figura 1.7). O resfriamento pode durar até duas horas. Seu uso é adequado em um momento pré-hospitalar e destina-se ao tratamento pela equipe de ambulância, serviços de emergência e UTI.

O resfriamento se dá de forma condutiva, através da fina membrana esquelética que separa o cérebro da cavidade nasal, que permite a difusão eficiente da energia térmica para resfriar o cérebro, e de forma convectiva através do sangue que flui para o cérebro e retorna ao coração e é resfriado quando passa através ou próximo da nasofaringe. O cérebro e o corpo são resfriados subsequentemente (BRAINCOOL, 2020).

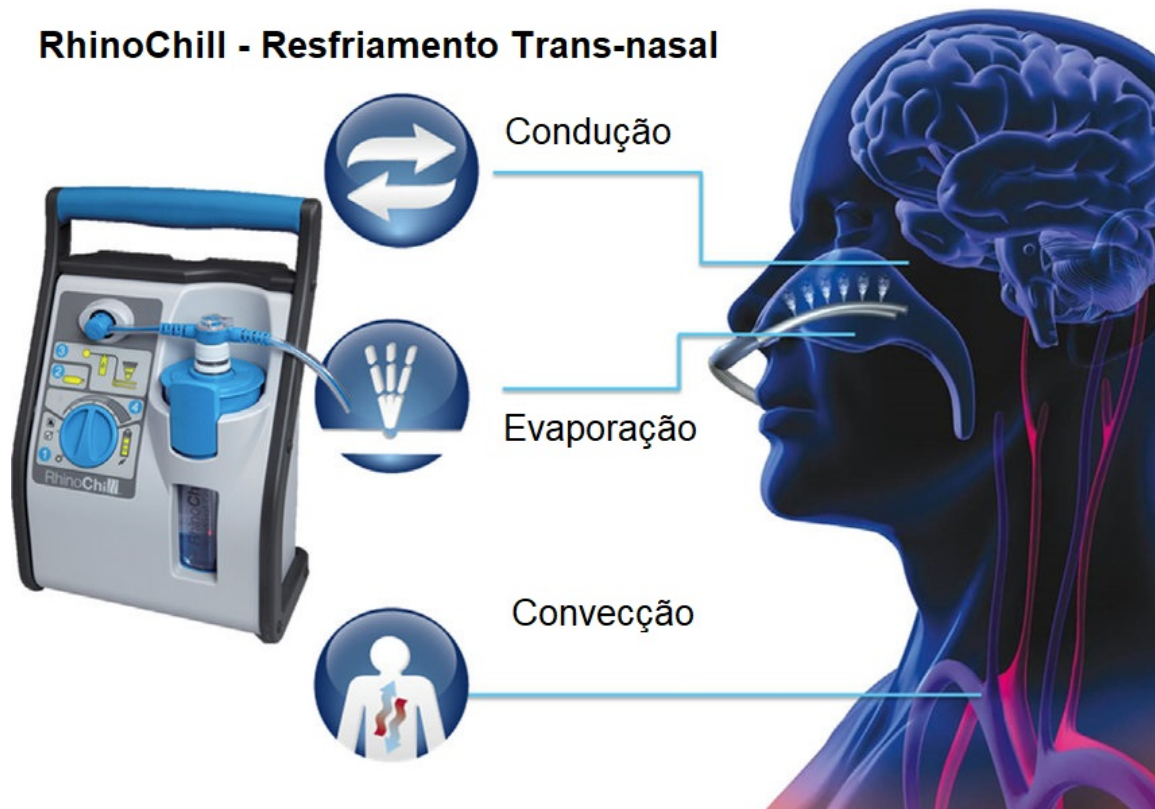


Figura 1.7 – Resfriamento por pulverização de líquido arrefecido na cavidade nasal
(FONTE: <http://www.braincool.se>).

➤ Thermogard XP®

O Thermogard XP®, produzido pela Zoll®, é um método invasivo de HT composto por um cateter de troca de calor intravascular, conectado por meio de um trocador de calor estéril externo e um circuito de tubulação (figura 1.8). O cateter pode ser inserido em veias de maior calibre como a veia jugular interna, subclávia ou femoral. O sistema é conectado ao cateter de controle de temperatura por dois tubos de plástico de pequeno diâmetro. Um tubo fornece solução salina estéril com temperatura controlada ao cateter e o outro tubo devolve a solução salina ao sistema. O sistema aquece ou esfria a solução salina

conforme necessário, de acordo com a temperatura alvo pré-definida a ser atingida e a temperatura do paciente, podendo resfriá-lo a uma velocidade próxima a 4° C/h (THERMOGARD XP, 2009).

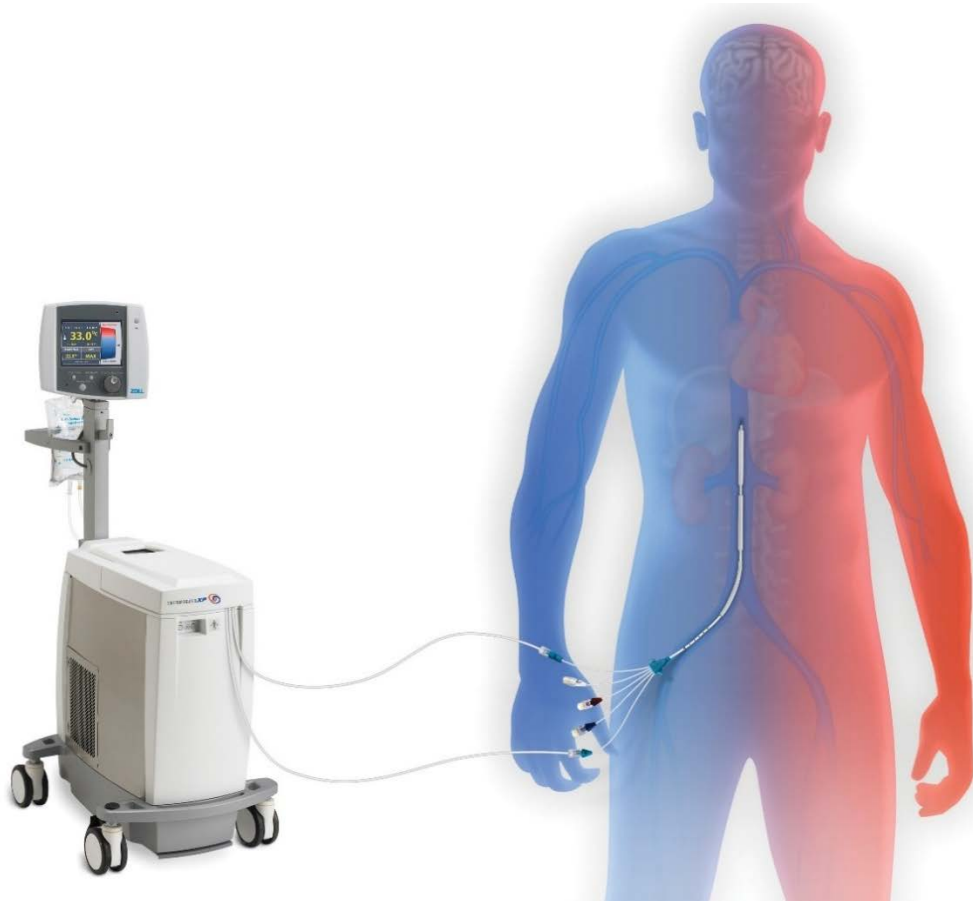


Figura 1.8 – Sistema intravascular de indução e manutenção de HT Thermogard XP®
(FONTE: <https://www.zoll.com>).

➤ InnerCool RTx

O sistema intravascular InnerCool RTx (figura 1.9), desenvolvido pela Philips® e posteriormente adquirido pela Zoll®, fornece terapia de manutenção de temperatura que pode rapidamente induzir, manter e reverter hipotermia leve ou alcançar/manter a normotermia. O sistema consiste em um cateter intravascular que, em sua parte distal, incorpora um elemento de controle de temperatura metálico flexível que é resfriado ou aquecido com uma solução eletrolítica balanceada que circula em um circuito fechado entre o cateter e o console, removendo ou adicionando calor ao paciente. Quando posicionado na veia cava inferior, o cateter troca calor diretamente com o sangue venoso de retorno, resultando em terapia de

modulação da temperatura sistêmica. O sistema não insere fluido no corpo, nem realiza circulação extracorpórea (INNERCOOL RTX, 2010).



Figura 1.9 – Sistema de indução e manutenção de HT por cateter InnerCool RTx
(FONTE: https://www.medgadget.com/2010/03/philips_announces_endovascular_temperature_modulation_system_innercool_rtx.html).

CAPÍTULO 2

PRINCIPAIS CONCEITOS SOBRE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

A Hipotermia Terapêutica implica na redução controlada da temperatura central do corpo com o objetivo de atenuar os danos secundários em órgãos que podem ocorrer após uma lesão primária. Este procedimento tem sido utilizado crescentemente na área médica e se mostra potencialmente eficaz para prevenir ou melhorar vários tipos de lesões pós-isquêmicas como lesão neurológica, algumas formas de lesão cardíaca e, também, em benefícios após lesão renal aguda.

A fisiopatologia da lesão cerebral pós TCE pode ser caracterizada pela lesão primária inicial e pela lesão secundária subsequente que se desenvolve ao longo dos dias após o trauma. A lesão primária ocorre no momento do impacto e pode ser focal e/ou mais difusa. O dano focal é visto como contusão, laceração, hemorragia intracraniana e isquemia local e é um efeito imediato do trauma. O dano cerebral difuso envolve componentes como neurônios, processos neuronais, mecanismos transmissores, células gliais, vasos sanguíneos e edema difuso do cérebro. O centro da lesão cerebral primária é frequentemente hipóxico e por vezes insensível a intervenções terapêuticas. A maioria das células dessas áreas morre independentemente da terapia, enquanto as células lesadas das áreas circundantes têm maior potencial para sobreviver (SANDESTIG, ROMNER e PER-OLOF, 2014).

A HT moderada no tratamento do TCE visa atenuar as lesões secundárias, ou seja, eventos patológicos precoces incluindo hipertensão intracraniana, hipóxia/isquemia cerebral, disfunção energética, convulsões silenciosas e lesões sistêmicas que podem ocorrer imediatamente após a lesão cerebral primária e podem prejudicar o prognóstico do paciente (URBANO e ODDO, 2012).

O AVE ocorre quando a circulação cerebral é interrompida por coágulos sanguíneos ou hemorragias, causando a necrose da área do cérebro suprida pelos vasos obstruídos. No AVE isquêmico, uma área central de tecido danificado irreversivelmente é cercada por uma zona de hipoperfusão, chamada de “penumbra isquêmica”, onde a função neuronal é prejudicada, mas, assim como no TCE, potencialmente recuperável. Existe um

interesse considerável em agentes neuroprotetores que podem reduzir os efeitos da isquemia no nível celular nessa região (BERNARD e BUIST, 2003; HAN *et al.*, 2015). Parece que a HT afeta diversos aspectos da fisiopatologia do cérebro e regula quase todas as vias envolvidas na evolução do AVE isquêmico (KURISU e YENARI, 2018).

A PCR pode ser definida como a cessação súbita e inesperada das funções vitais, como o movimento respiratório efetivo e espontâneo e a perfusão sistêmica (NIEMANN, 1992). Quando uma PCR ocorre, a circulação sanguínea é interrompida e a perfusão cerebral é cessada, produzindo isquemia dos neurônios. Em 10 segundos a vítima perde a consciência e, em 20 segundos, o eletroencefalograma já se torna isoelétrico. A extensão do dano neurológico depende do grau de hipoxemia ao qual o tecido cerebral é submetido, ocorrendo dano permanente após 5 a 10 minutos da completa cessação do fluxo sanguíneo (RECH e VIEIRA, 2010).

Existem áreas cerebrais que, durante a hipoperfusão resultante da PCR, ficam mais sujeitas à isquemia (infartos hemodinâmicos) por já serem regiões menos perfundidas naturalmente. Quando a reperfusão ocorre, os fenômenos destrutivos ainda se estendem por mais 48 a 72 horas. Esses danos podem ser reduzidos ou evitados com a aplicação da HT (CISNEIROS e FEITOSA FILHO, 2009).

Enquanto alguns mecanismos de proteção da hipotermia são mais aplicáveis a lesões cerebrais, muitos desses mecanismos podem proporcionar benefícios se a HT for aplicada profilaticamente nos rins após lesão, ou em pacientes com alto risco de lesão renal quando submetidos a procedimentos reconhecidamente prejudiciais aos rins (MOORE *et al.*, 2011).

Outras condições clínicas em que está sendo estudada a viabilidade da HT incluem encefalopatia hipóxico-isquêmica em recém-nascidos, encefalopatia hepática, encefalite, meningite bacteriana, síndrome do desconforto respiratório em adultos e taquicardia pós-operatória (BERNARD e BUIST, 2003).

Neste capítulo serão apresentadas as principais técnicas de resfriamento corpóreo utilizadas, os fatores que determinam a eficácia do tratamento, os mecanismos dos efeitos neuroprotetores, as alterações fisiológicas e efeitos colaterais da HT.

2.1 Classificação da hipotermia

Um conceito importante para se explicar é a diferença entre hipotermia induzida propositalmente, no caso a aplicação da HT, e hipotermia resultante de choque progressivo e incapacidade de o corpo manter a temperatura normal. A hipotermia espontânea é considerada um fator de mau prognóstico, pois sugere um grave esgotamento de energia e uma ruptura dos mecanismos homeostáticos celulares normais, sendo um sinal independente de mortalidade em pacientes com trauma (FINKELSTEIN e ALAM, 2010).

Diferentes intervalos de temperaturas são utilizados por diferentes autores para a classificação da hipotermia. Como referência, foi utilizada a classificação de Polderman e Herold (2009) descrita na tabela 2.1:

Tabela 2.1 – Classificação da hipotermia (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

Hipotermia	Temperatura central
Leve	de 34,0° C a 35,9° C
Moderada	de 32,0° C a 33,9° C
Moderada / profunda	de 30,0° C a 31,9° C
Profunda	< 30° C

2.2 Fases da HT

O ciclo da HT pode ser dividido em 3 fases (POLDERMAN, 2009):

- *Indução:* nesta fase o objetivo é fazer a temperatura baixar a 34° C e, então, chegar à temperatura desejada;
- *Manutenção:* visa o controle preciso da temperatura central, que deve ser mantida entre 32° C e 34° C, com mínima flutuação (máximo de 0,2 a 0,5° C);
- *Reaquecimento:* deve-se aquecer o paciente de maneira controlada e lenta, sendo a relação alvo de 0,2° C a 0,5° C por hora para pacientes pós-PCR e de 0,1° C a 0,2° C para outras categorias como pacientes em tratamento de traumatismo cranioencefálico grave.

Cada fase tem problemas específicos de manutenção. A fase de indução da hipotermia apresenta os maiores problemas de controle para o paciente devido ao risco de efeitos colaterais imediatos como hipovolemia, distúrbios eletrolíticos e hiperglicemia. Estes riscos podem ser minimizados, reduzindo a temperatura o mais rápido possível e alcançando a fase de manutenção, que é mais estável. É necessário o monitoramento contínuo da ventilação, pressão arterial, sedação, nível de açúcar no sangue e eletrólitos nesta fase (MOORE *et al.*, 2011; POLDERMAN, 2009).

Estudos evidenciam que a temperatura alvo associada a melhores resultados está entre 32° C e 35° C (POLDERMAN e HEROLD, 2009). Arritmias cardíacas são frequentes abaixo de 31° C e o risco de fibrilação ventricular aumenta muito abaixo de 28° C (BERNARD, 2009; SAFAR e KOCHANNEK, 2002).

A fase de manutenção é caracterizada pela maior estabilidade do paciente, com menor resposta a tremores e menor risco de hipovolemia e perda de eletrólitos. Nesta fase, a temperatura central deve ser rigorosamente controlada, e a atenção deve-se voltar para a prevenção de efeitos colaterais a longo prazo, como infecções nosocomiais e escaras (MOORE *et al.*, 2011; POLDERMAN, 2009).

Na fase de reaquecimento, a temperatura do paciente deve aumentar muito lentamente até o nível normal, por várias razões: minimizar distúrbios eletrolíticos (em particular, hipercalemia) causados por mudanças entre os compartimentos intra e extracelular, reduzir a sensibilidade à insulina e o risco de hipoglicemia se o paciente estiver sendo tratado com insulina e minimizar o grau de vasodilatação com o aquecimento na tentativa de manter a pressão arterial sistêmica e a pressão de perfusão cerebral (MOORE *et al.*, 2011; POLDERMAN, 2009). Experiências com animais e observações clínicas sugerem que o reaquecimento rápido pode levar à perda de alguns ou mesmo de todos os efeitos protetores da hipotermia (POLDERMAN, 2009).

Após o reaquecimento, a hipertermia é comumente vista. É importante a manutenção da normotermia estrita após a fase de reaquecimento. Como discutido acima, a febre está independentemente associada a resultados adversos em todos os tipos de lesão neurológica. Além disso, a reatividade cerebrovascular pode ser prejudicada após o tratamento com hipotermia, aumentando os potenciais efeitos nocivos da febre (MOORE *et al.*, 2011; POLDERMAN, 2009).

2.3 Métodos de resfriamento

Diferentes métodos vêm sendo desenvolvidos para indução da hipotermia, cada um deles apresenta vantagens e limitações na implementação clínica. Basicamente, elas podem ser divididas em invasivas e não-invasivas, ou externas.

Os métodos de resfriamento externos são mais simples de se realizar, porém mais lentos na redução da temperatura central. Estas técnicas incluem a utilização de cobertores de resfriamento; aplicação de compressas de gelo na virilha, axilas e pescoço; uso de toalhas molhadas e ventilação; uso de colchões especiais, tocas de resfriamento (NOLAN *et al.*, 2003; KUHNEN, JENSEN e TISHERMAN, 2005; POLDERMAN e HEROLD, 2009) e também imersão em água gelada (HARKER e GIBSON, 1995).

Também existem mantas térmicas, como visto no capítulo 1, que envolvem partes específicas do corpo do paciente, e são refrigeradas por um sistema de circulação interna de um líquido refrigerante próprio de cada equipamento e são conectadas ao equipamento que faz o resfriamento e controle do circuito deste líquido.

As técnicas invasivas compreendem a administração endovenosa de fluídos gelados, como o ringer lactato ou soluções salinas, a 4° C, podendo ser utilizada inclusive no cenário pré-hospitalar (BERNARD *et al.*, 2003; VIRKKUNEN *et al.*, 2004). Outros tratamentos possíveis incluem a perfusão carotídea única com sangue extracorpóreo resfriado, lavagem nasal com água gelada, lavagem peritoneal, pleural e nasogástrica (NOLAN *et al.*, 2003; VARON e ACOSTA, 2008).

Um método mais eficiente é a utilização de cateteres intravasculares, que consiste na introdução de cateteres em algum vaso de grande calibre como o femoral ou subclavicular. Água fria ou aquecida circula pelo interior do cateter produzindo uma troca de calor entre ele e o sangue, resultando no resfriamento do fluxo sanguíneo. Um sistema externo regula a temperatura dos fluídos para manter a temperatura do paciente no nível desejado (KUHNEN, JENSEN e TISHERMAN, 2005; POLDERMAN e HEROLD, 2009).

A troca de calor sanguínea extracorpórea pode viabilizar um sistema de resfriamento ainda mais eficiente que o sistema de cateter. Utilizando dois cateteres venosos ou um cateter duplo-lúmen, o sangue pode ser retirado do paciente, resfriado através de um circuito extracorpóreo e, então, bombeado de volta ao sistema venoso (KUHNEN, JENSEN e TISHERMAN, 2005).

Uma outra via de indução hipotérmica é a farmacológica. Esse método visa maximizar os efeitos benéficos da HT no contexto clínico com o potencial de promover menos efeitos adversos. Atualmente, existem oito classes de agentes/agonistas farmacológicos capazes de induzir hipotermia incluindo Canabinóide, Opioide, Receptor Vanilóide de Potencial Transiente 1 (TRPV1), Neurotensina e derivados da Tiroxina, Dopamina, gases como Xenônio e Hélio e derivados da Adenosina. Alguns desses medicamentos como o Canabinóide, além de fornecer neuroproteção pela indução hipotérmica, também pode fornecer neuroproteção por outros mecanismos farmacológicos do próprio medicamento (KURISU e YENARI, 2018).

2.4 Fatores que influenciam a eficácia da hipotermia

Estudos sobre os mecanismos relacionados aos efeitos protetores da HT sugerem alguns fatores principais que determinam a eficácia do tratamento. Estes são:

Intervalo de tempo entre a lesão e a indução da hipotermia: a progressão da isquemia e reperfusão são dependentes do tempo e, conseqüentemente, as intervenções terapêuticas, que podem levar a efeitos transitórios ou permanentes, dependendo de seu início e duração. Portanto, para alcançar o máximo benefício terapêutico, a hipotermia deve ser iniciada o mais rápido possível após a lesão (HAN *et al.*, 2015; VARON e ACOSTA, 2008).

Velocidade de indução da hipotermia: a temperatura do paciente deve ser reduzida rapidamente, alcançando a temperatura de manutenção o mais breve possível, minimizando, assim, o risco de efeitos colaterais imediatos (POLDERMAN, 2009).

Duração da hipotermia: depende da gravidade da lesão. A duração deve ser superior a 48 horas e permanecer até que o período de pico do edema e a hipertensão intracraniana subsequente (3 a 5 dias) diminuam (AHMED, BULLOCK e DIETRICH, 2016). Já para pacientes pós-PCR, a recomendação atual sobre a duração do HT varia de 12 a 24 horas (NOLAN *et al.*, 2003). O intervalo de tempo entre a lesão e o início da hipotermia e a duração do resfriamento são interdependentes. Quanto menor o intervalo de tempo até o início da hipotermia, menor a duração necessária do resfriamento, enquanto o resfriamento por mais tempo é necessário se o intervalo de tempo for maior (HAN *et al.*, 2015). De qualquer maneira, a duração deverá ser individualizada.

Temperatura alvo: em geral, a profundidade da hipotermia deve ser individualizada para cada caso. Temperaturas entre 35° C e 35,5° C tratam a pressão intracraniana elevada e mantêm a pressão de perfusão cerebral, sem comprometimento da função cardíaca (AHMED, BULLOCK e DIETRICH, 2016). Diversos estudos mostram que a hipotermia moderada (32-34°C), ao invés da hipotermia profunda ($\leq 30^{\circ}\text{C}$), já é suficiente para promover neuroproteção, e está associada a ocorrência de menos efeitos adversos (BERNARD, JONES e HORNE, 1997; GAL *et al.*, 2002; POLDERMAN, 2004; SAFAR e KOCHANNEK, 2000; VARON e ACOSTA, 2008).

Velocidade de reaquecimento: depois do período recomendado da HT, deve-se iniciar o reaquecimento de maneira lenta e controlada. Em pacientes pós-PCR a velocidade indicada é de 0,2° C a 0,5° C por hora e, em outros casos como pacientes vítimas de TCE e AVE, 0,1° C a 0,2° C por hora (POLDERMAN, 2009).

Pode haver diferenças entre os vários tipos de lesão (traumática e puramente pós-isquêmica, por exemplo), entre pacientes diferentes (dependendo de fatores genéticos, comorbidades, sexo, etc.) e até mesmo com o mesmo paciente ao longo do tempo. Assim, as janelas de oportunidade disponíveis para aplicação da HT podem variar, assim como a duração necessária para que o tratamento seja (totalmente) eficaz. A prevenção e a manutenção apropriada dos efeitos colaterais e complicações também são condições importantes para o sucesso do tratamento (POLDERMAN, 2009).

2.5 Alterações fisiológicas, efeitos colaterais e complicações da HT

A diminuição da temperatura do corpo provoca alterações em diversos processos fisiológicos, dentre eles:

Metabolismo: a hipotermia diminui a taxa metabólica em 8% para cada 1° C a menos na temperatura central, com uma diminuição paralela no consumo de oxigênio e na produção de dióxido de carbono. Isso significa que as configurações da ventilação mecânica precisam ser ajustadas com frequência, especialmente na fase de indução, para evitar hiperventilação acidental que pode causar vasoconstrição cerebral (POLDERMAN, 2009).

Efeitos hemodinâmicos e cardiovasculares: em pacientes euvolêmicos e sedados, a hipotermia vai diminuir a frequência cardíaca e aumentar a contractilidade do miocárdio. A

função sistólica melhora e um leve grau de disfunção diastólica pode ocorrer. O débito cardíaco diminui juntamente com a frequência cardíaca, no entanto, a diminuição da taxa metabólica devido à hipotermia geralmente é igual ou excede a diminuição do débito cardíaco, mantendo ou melhorando o equilíbrio entre oferta e demanda (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

Sistema hematológico: a hipotermia pode induzir a uma coagulopatia leve. Temperaturas abaixo de 35° C podem causar disfunção plaquetária e uma leve diminuição na contagem de plaquetas; temperaturas abaixo de 33° C, a síntese e cinética de enzimas de coagulação e inibidores do ativador do plasminogênio também podem ser afetadas. Observações clínicas sugerem que o risco de sangramento grave associado à HT é relativamente pequeno (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

Metabolização de medicamentos: a velocidade da maioria das reações mediadas por enzimas depende da temperatura. Portanto, a velocidade dessas reações é significativamente reduzida pela hipotermia. Uma das consequências é uma diminuição das taxas de metabolismo de drogas pelo fígado e rins (POLDERMAN, 2009).

Os efeitos colaterais e complicações que podem ocorrer durante a HT:

Tremor e Vasoconstrição Cutânea: em pacientes acordados, tremores induzem efeitos desfavoráveis, como aumento do consumo de oxigênio e gasto de energia, excesso de trabalho respiratório, aumento da frequência e redução da oxigenação do tecido cerebral. No entanto, essas consequências adversas estão ligadas às respostas hemodinâmicas e respiratórias, e não aos tremores em si. Estes podem ser suprimidos através da administração de sedativos e anestésicos (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

Infecções: A hipotermia inibe a resposta pró-inflamatória. Este é um dos mecanismos de proteção que a hipotermia exerce contra neuroinflamações prejudiciais, entretanto o risco de infecções é potencialmente aumentado (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

Lesões cutâneas: dispositivos de resfriamento superficial estão associados ao aparecimento de lesões cutâneas, principalmente se utilizados por períodos mais longos (URBANO e ODDO, 2012).

Trombose: o uso de cateteres intravasculares para indução de hipotermia pode estar associado a ocorrência de trombose venosa, principalmente quando a hipotermia é mantida por mais de 48-72 horas (SIMOSA *et al.*, 2007).

Outros efeitos colaterais foram relatados com o uso da HT incluindo distúrbios eletrolíticos, hiperglicemia, diurese fria, distúrbios intestinais e diminuição da metabolização de drogas. Os distúrbios eletrolíticos são comuns durante o resfriamento, especialmente na fase de indução, quando os níveis de magnésio e potássio são reduzidos (HAN *et al.*, 2015). A hipotermia pode afetar a função intestinal, retardando o esvaziamento gástrico. Também pode causar um aumento leve da amilase sérica; no entanto, o risco de pancreatite clinicamente significativa é extremamente baixo (POLDERMAN e HEROLD, 2009).

2.6 Mecanismos dos efeitos neuroprotetores

Os mecanismos de ação precisos envolvendo a HT ainda são complexos e não são totalmente compreendidos. No entanto, parece que o resfriamento atua principalmente para atenuar a cascata de processos destrutivos (lesão secundária), que ocorre dos primeiros minutos até horas após a lesão inicial do tecido (lesão primária), incluindo excitotoxicidade, apoptose, inflamação e produção de radicais livres (KURISU e YENARI, 2018; MOORE *et al.*, 2011).

A neuroproteção advinda da hipotermia atua em vários locais e pode prover benefícios em diferentes momentos desde o início da lesão primária. Durante o estágio agudo (minutos a horas pós-lesão), quase todas as vias moleculares e celulares conhecidas que levam à morte celular são afetadas pela HT incluindo (HAN *et al.*, 2015; KURISU e YENARI, 2018; MOORE *et al.*, 2011; URBANO e ODDO, 2012):

- *Redução da Taxa Metabólica Cerebral de Oxigênio:* a HT diminui a taxa metabólica cerebral de oxigênio em aproximadamente 6,5% para cada 1° C, diminui o fluxo sanguíneo cerebral e, portanto, a entrega de oxigênio.
- *Redução da demanda de glicose cerebral:* ao reduzir a demanda cerebral de oxigênio e glicose, a hipóxia/isquemia cerebral pós-traumática e a disfunção energética são atenuadas. As reservas de ATP e o pH dos tecidos são preservados.
- *Inibição da excitotoxicidade:* o influxo de cálcio nas células e o acúmulo e liberação de aminoácidos excitotóxicos são reduzidos.
- *Redução do “thermopooling” cerebral:* a HT reduz o gradiente de temperatura existente entre o núcleo da lesão e o tecido circundante.

- *Ativação gênica precoce e resposta ao estresse:* a hipotermia estimula a ativação gênica precoce, que faz parte da resposta protetora do estresse celular à lesão e promove a produção de proteínas de choque frio que podem ser citoprotetoras na presença de lesão isquêmica e traumática.
- *Prevenção da morte celular por apoptose:* a HT pode interromper a via apoptótica, impedindo que a lesão celular leve à apoptose. Seus efeitos incluem inibição da ativação das enzimas caspases, prevenção de disfunção mitocondrial, diminuição da sobrecarga de neurotransmissores excitatórios e modificação das concentrações de íons intracelulares.

No estágio subagudo (1 a 7 dias pós-lesão) ocorrem as lesões secundárias. Durante esse período, as vias relacionadas à reperfusão são ativadas como resultado do aumento da geração de espécies reativas de oxigênio pelas células lesadas. Além disso, as respostas inflamatórias são ativadas, juntamente com outras vias de morte celular. Devido à ativação dessas vias, podem ocorrer apoptose neuronal e edema cerebral, levando à ruptura da barreira hematoencefálica e a um aumento do volume extracelular. Vários estudos demonstraram que a hipotermia reduz a geração de radicais livres, atenua os danos oxidativos e, portanto, fornece proteção. Alguns dos efeitos protetores da HT incluem (HAN *et al.*, 2015; KURISU e YENARI, 2018; MOORE *et al.*, 2011; URBANO e ODDO, 2012):

- *Redução da ruptura da barreira hematoencefálica e do edema cerebral:* a hipotermia preserva a função endotelial vascular, reduz a expressão extracelular de protease e inibe a formação de microtrombos induzida por lesão cerebral. Também reduz o fluxo sanguíneo cerebral e preserva a reatividade cerebrovascular, minimizando o volume sanguíneo e o edema cerebral, reduzindo a pressão intracraniana pós-lesão.
- *Redução da inflamação:* a HT diminui a infiltração de células inflamatórias, a ativação de fatores de transcrição imunológicos e a formação de radicais livres prejudiciais.
- *Inibição da atividade epiléptica e convulsões:* lesões cerebrais estão associadas a um risco aumentado de convulsões clinicamente sutis ou silenciosas (não-convulsivas), que podem levar a um agravamento significativo da lesão. A hipotermia pode suprimir a atividade epiléptica, outro mecanismo através do qual proporciona neuroproteção.

Na fase crônica (semanas a meses pós-lesão) predominam a recuperação e reparo neurológico endógeno. A HT pode modular a distribuição e extensão da lesão axonal, aprimorando a neurogênese, angiogênese e gliogênese, promovendo o crescimento neural, a conectividade neuronal e a formação de sinapses (HAN *et al.*, 2015; KURISU e YENARI, 2018; URBANO e ODDO, 2012). A figura 2.1 evidencia as propriedades neuroprotetoras da HT em função do tempo pós-lesão.

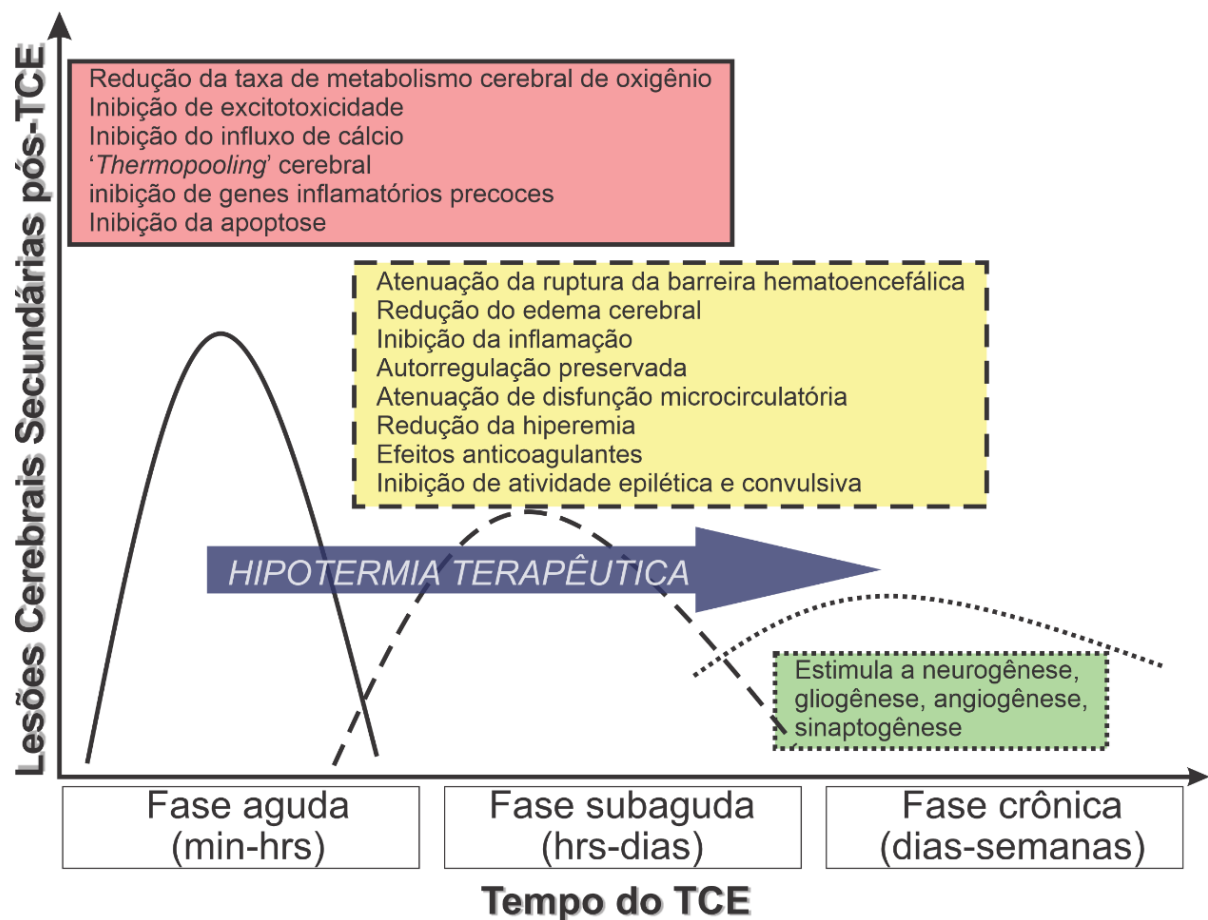


Figura 2.1 – Propriedades neuroprotetoras da HT em função do tempo pós-lesão (URBANO e ODDO, 2012).

Enfim, a hipotermia promove efeitos benéficos numa variedade de mecanismos destrutivos que se manifestam no cérebro lesionado pós isquemia ou trauma. Esses diversos efeitos provavelmente explicam a eficácia da HT, em contraste com intervenções que afetam apenas um ou dois desses mecanismos e, na maioria das vezes, não tiveram sucesso em ensaios clínicos (POLDERMAN, 2009).

CAPÍTULO 3

SISTEMA DE INDUÇÃO E MANUTENÇÃO DE HIPOTERMIA TERAPÊUTICA

Neste capítulo é apresentado o projeto e a construção dos dois sistemas de indução de Hipotermia Terapêutica, um invasivo e outro não-invasivo, que podem ser aplicados utilizando o equipamento desenvolvido. O primeiro sistema utiliza circulação extracorpórea para a diminuição da temperatura sistêmica, através do resfriamento direto do sangue, sendo este o sistema invasivo. O segundo sistema é não-invasivo e utiliza *pads* autocolantes de hidrogel (da Arctic Sun[®]) posicionados nas costas, laterais do tórax e abdome e coxas do paciente para, através do resfriamento superficial, atingir a temperatura sistêmica alvo da hipotermia.

Para indução da HT em ambos os sistemas são utilizadas as mesmas estruturas de módulos Peltier, bomba peristáltica e circuito eletrônico, alternando-se apenas o sistema das placas resfriadoras. Por compartilharem das mesmas estruturas desenvolvidas, ambos os sistemas não podem ser utilizados concomitantemente num mesmo procedimento.

3.1 Módulos Peltier e dissipadores

Os refrigeradores termoelétricos do tipo Peltier são baseados no “Efeito Peltier”, descoberto em 1834. O efeito consiste na diferença de temperatura gerada entre duas junções Peltier quando uma corrente elétrica passa por dois metais ou semicondutores distintos conectados por essas junções. Uma típica pastilha Peltier conterà uma série de elementos semicondutores do tipo-*p* e tipo-*n* (cubos de Telureto de Bismuto (Bi_2Te_3)) agrupados como pares e soldados entre duas placas cerâmicas, que agirão como condutores dissimilares. As placas cerâmicas estão dispostas eletricamente em série e termicamente em paralelo. Quando uma corrente DC passa pelos pares de elementos de tipo-*n* e tipo-*p*, a temperatura da junta diminui, resultando em uma absorção de calor do ambiente, que é transferido pela pastilha por transporte de elétrons e emitido no outro lado. A diferença de temperatura entre as placas

cerâmicas é proporcional ao aumento da tensão aplicada. Se a tensão aplicada é invertida, o lado que esfria e o que esquentam também se invertem.

O calor produzido deve ser então, removido por um dissipador ou exaustor, pois os módulos não dissipam o calor. Assim, as pilhas de módulos Peltier estão posicionadas individualmente sobre dissipadores de alumínio e cobre, conectados a ventoinhas que auxiliam na dissipação do calor gerado pelo lado quente dos módulos, tornando o resfriamento mais eficaz no lado frio. Pasta térmica com pigmentos de prata foi aplicada entre os módulos Peltier, os dissipadores e as placas resfriadoras de cobre e alumínio, para melhor contato térmico e mecânico.

O sistema possui 18 módulos Peltier no total, que opera com tensão máxima de 12,7 V e 6 A (tipo 12706), sendo 9 pilhas de 2 módulos cada, ligados eletricamente em série, e mecanicamente posicionados em paralelo, um sobre o outro. Desta forma, observou-se uma diminuição da corrente para aproximadamente 3 A, de cada pilha de módulos Peltier, passando a operar dentro do limite da Pontes-H (3 A), que controlam os módulos. A temperatura do lado frio da placa cerâmica do módulo Peltier ultrapassou -25°C nas duas disposições, individual ou empilhada. Nesta configuração, o sistema fornece potência máxima de aproximadamente 350 W para o resfriamento dos trocadores de calor.

Nas figuras 3.1 e 3.2 são apresentados os esquemáticos dos circuitos com as Pontes-H, os sinais de controle, PWM, *Brake*, *Direction* e acionamento da bomba peristáltica, passando pelo optoacoplador e conexões dos ventiladores acoplados as Pontes-H.

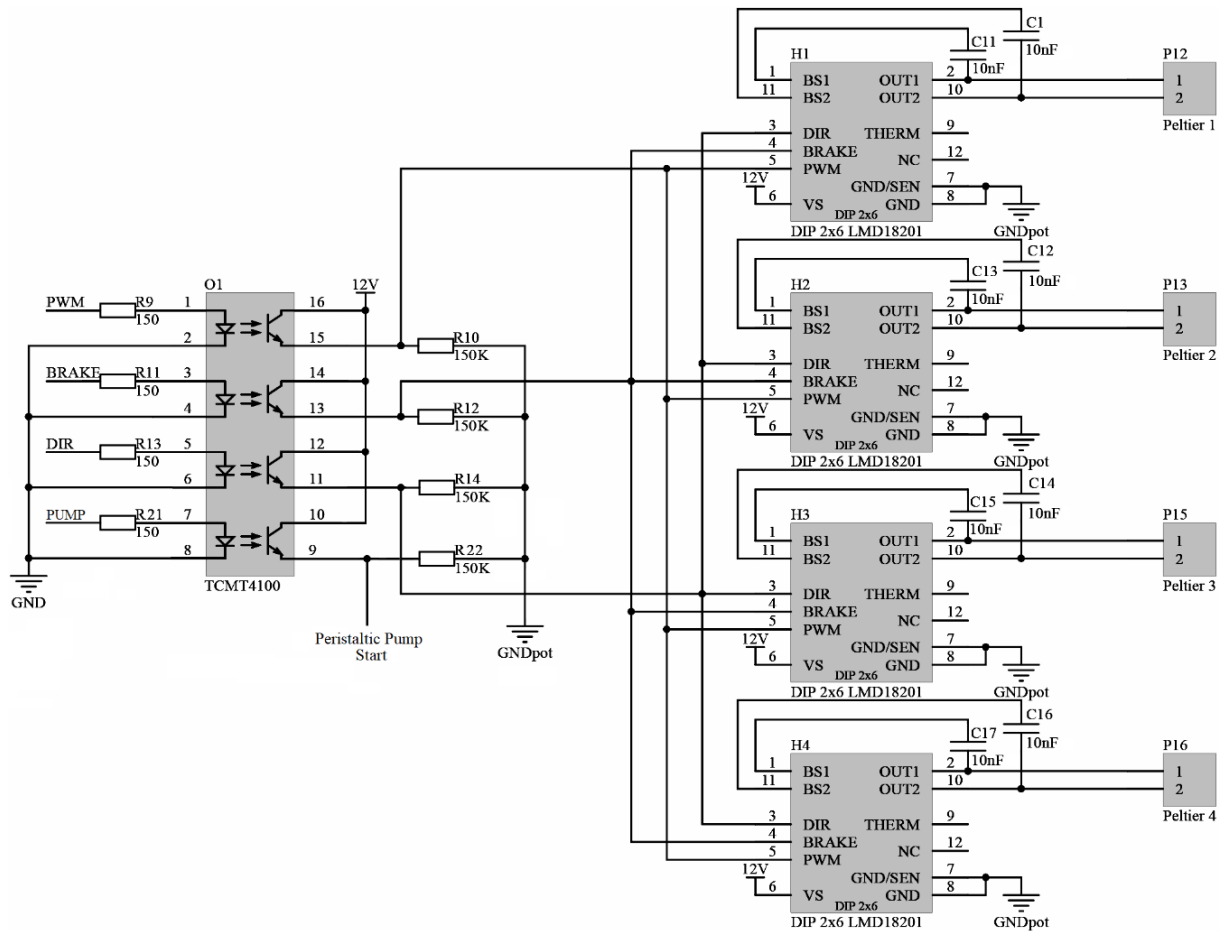


Figura 3.1 – Esquemático do optoacoplador e ligação das Pontes-H com os módulos Peltier.

As Pontes-H são circuitos eletrônicos contendo tipicamente quatro elementos de comutação, com a carga no centro, em uma configuração semelhante a letra H. Estes circuitos são usados para determinar o sentido da corrente e o valor de tensão em um circuito ou dispositivo (os módulos Peltier neste projeto), através do chaveamento de componentes eletrônicos usualmente utilizando o método PWM.

Neste projeto foram utilizadas 9 Pontes-H LMD18201, uma para cada pilha de módulos Peltier. Este componente combina circuitos de controle bipolar e CMOS com dispositivos de energia DMOS na mesma estrutura monolítica (LMD18201 DATASHEET, 1998). Todas as pontes são controladas em conjunto por PWM. Devido ao seu aquecimento, cada Ponte-H possui individualmente um dissipador e um ventilador.

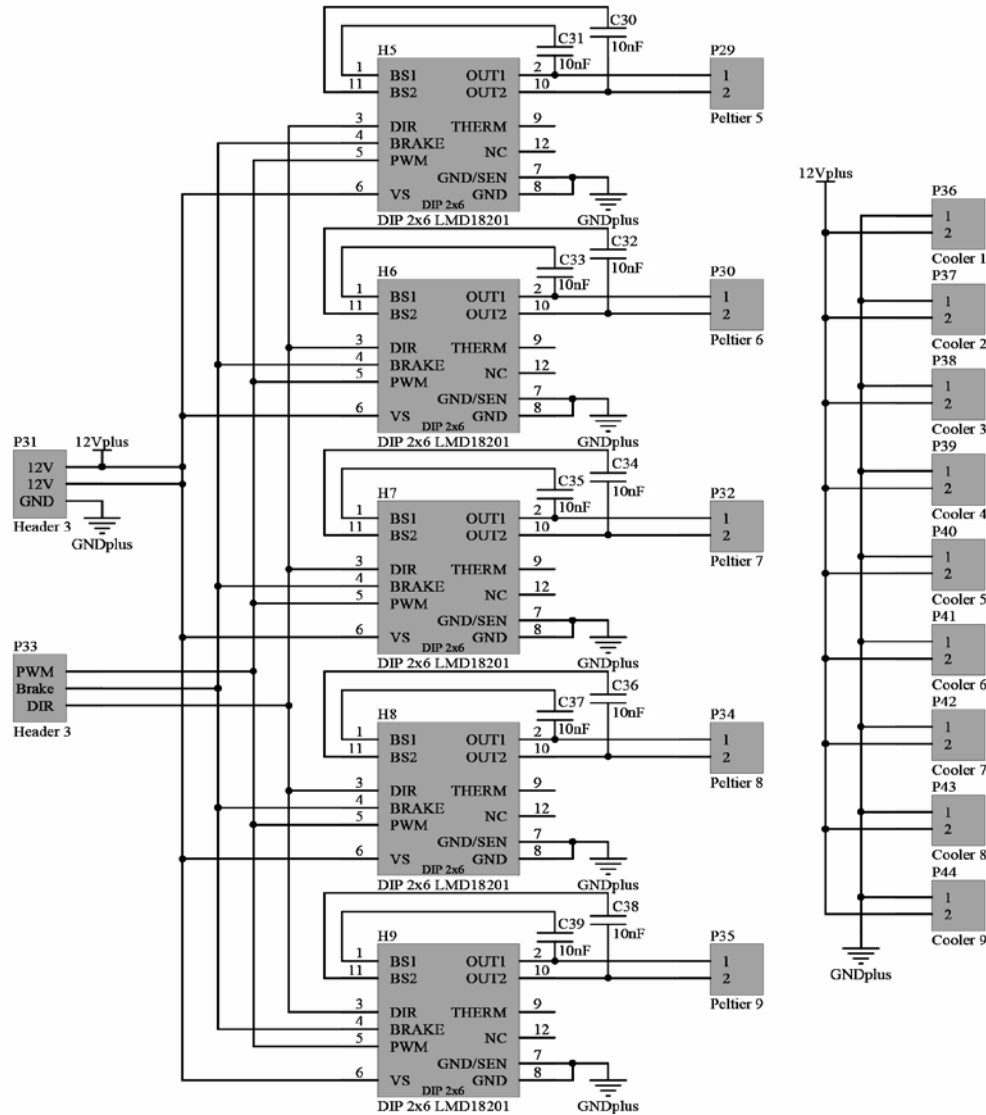


Figura 3.2 – Esquemático da expansão das Pontes-H com os módulos Peltier e conexões das ventoinhas acopladas às pontes para dissipação de calor.

3.2 O hardware de controle

Para a construção do circuito eletrônico, foi utilizado como unidade de processamento o microcontrolador MSP430F6736 de 16 bits da Texas Instruments[®] por ser de baixo custo e possuir portas de entrada e saída (GPIO) adequadas às necessidades do projeto. O MSP430F6736 possui em sua configuração 3 conversores A/D Sigma-Delta independentes de 24 bits que apresentam, em geral, desempenho superior (resolução e nível de ruído) que os de arquitetura Aproximação Sucessiva (MSP430F6736 DATASHEET, 2011). Estes foram utilizados para a leitura dos 3 sensores de temperatura. A figura 3.3 ilustra a placa eletrônica principal do sistema com o microcontrolador.

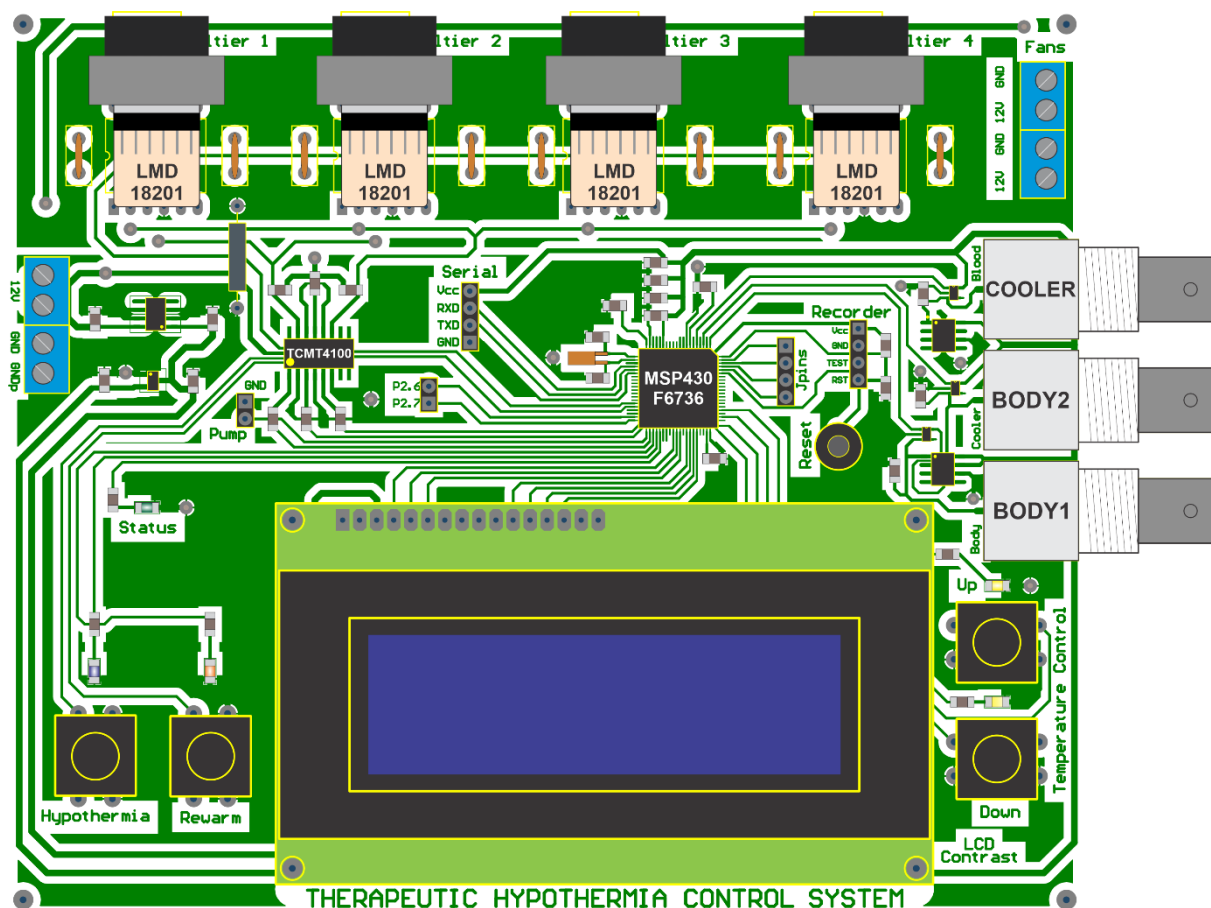


Figura 3.3 – Ilustração do circuito principal do sistema.

O microcontrolador foi configurado para operar com *clock* de 2 MHz, utilizando-se como referência um cristal de 32,768 kHz. Das portas de entrada e saída do microcontrolador utilizadas, 5 são destinadas a leds (sistema ligado, função hipotermia, função reaquecimento, botões de definição da temperatura alvo para mais ou para menos), 4 são botões (hipotermia, reaquecimento, temperatura alvo para mais, temperatura alvo para menos), 3 para Pontes-H (PWM, *Brake* e *Direction*), 7 para o controle do display LCD de 4 linhas e 20 colunas e 1 para o acionamento da bomba peristáltica. Também estão configuradas 2 portas (RxD e TxD) para comunicação serial, assim, as leituras dos sensores de temperatura podem ser transferidas para o computador via *LabView*.

O *Timer* do microcontrolador foi configurado via *software* para operar como PWM que controla as 9 Pontes-H (uma para cada pilha) que, por sua vez, controlam a tensão fornecida aos módulos Peltier. Mais ou menos tensão é fornecida aos módulos Peltier de acordo com a temperatura obtida pelos sensores de temperatura. Durante a fase de indução da hipotermia, o PWM funciona em seu ciclo máximo. O ciclo máximo é mantido até a temperatura do paciente atingir 0,06° C acima da temperatura alvo pré-definida. Neste

momento, o PWM passa a utilizar um esquema de controle Proporcional Integral (PI) até a temperatura alvo ser atingida. Toda a fase de manutenção é controlada por PI mantendo a temperatura do paciente no valor alvo (entre 30° C e 35° C, pré-definida antes do início da indução) com mínima flutuação. Na fase de reaquecimento, a temperatura alvo do paciente é aumentada a uma taxa de 0,2° C por hora, controlada também por PI, até alcançar a temperatura de 36,5° C, quando a operação do sistema é encerrada e a bomba peristáltica desligada.

Os 2 sinais adicionais enviados pelo microcontrolador para o funcionamento das Pontes-H são: *Brake* que pode ser implementado como liga/desliga, mantendo as tensões das saídas equipotenciais ou com tensões opostas, permitindo passagem de corrente, e *Direction* que inverte o sentido da tensão fornecida quando necessário, invertendo os lados de aquecimento e resfriamento dos módulos Peltier.

A parte de potência do circuito trabalha com 12 V de tensão, alimenta as Pontes-H, ventoinhas dos dissipadores de calor e o circuito da bomba peristáltica e está isolada eletronicamente da parte de controle, que é alimentada com 5 V e 3,3 V, pelo optoacoplador TCMT4100, evitando assim, a presença de ruídos na parte digital do circuito. Para a alimentação da parte de controle foram utilizados os reguladores de tensão MC78L05 e MCP1700-3302 para as tensões de 5 V e 3,3 V, respectivamente. Uma fonte chaveada de 30 A alimenta o equipamento fornecendo corrente suficiente para o funcionamento de todos os módulos Peltier, possibilitando ainda a ampliação do sistema.

A figura 3.4 mostra o esquemático do circuito principal com o microcontrolador MSP430F6736, o *display* LCD, botões e leds indicativos do sistema.

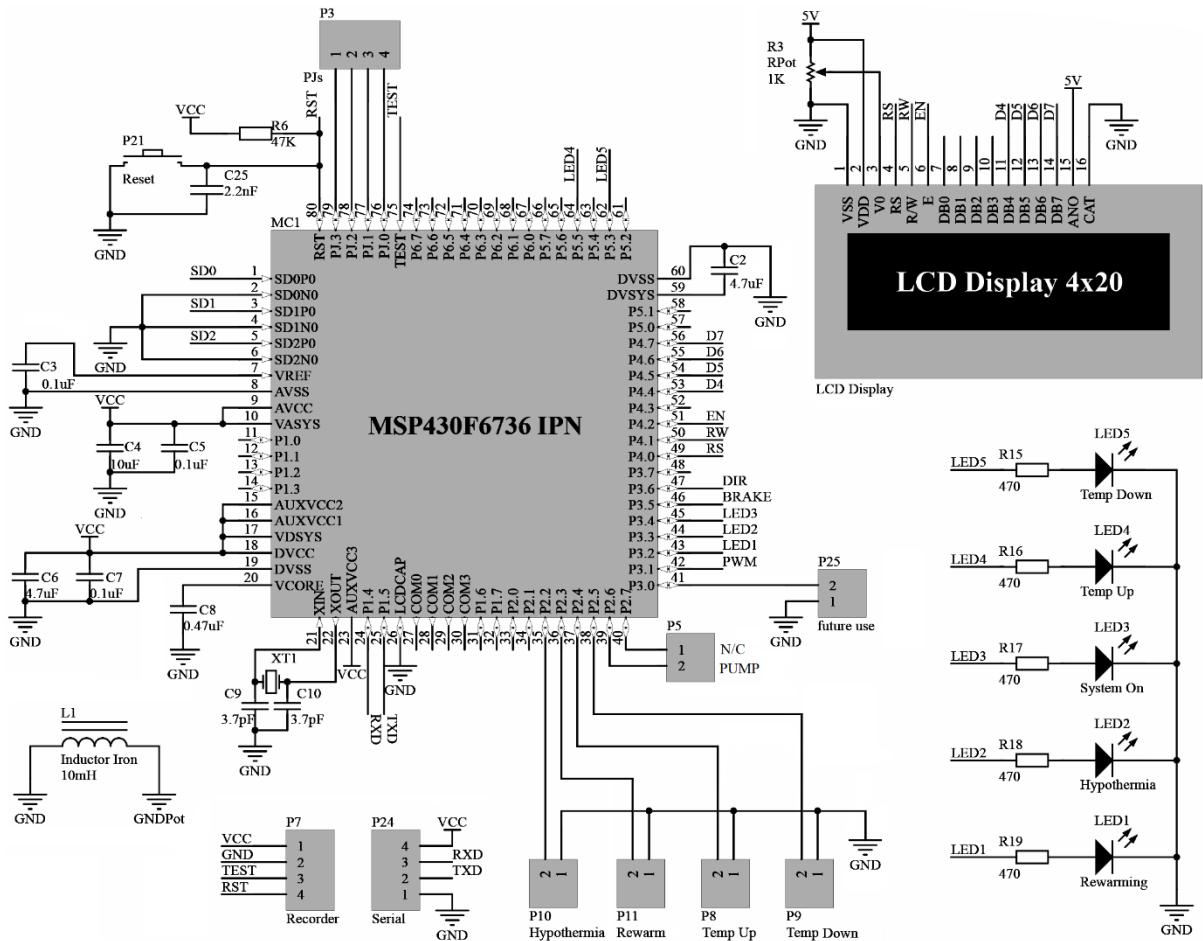


Figura 3.4 – Esquemático da unidade de processamento do sistema, o microcontrolador MSP430F6736, leds indicativos, botões e o *display* LCD.

3.3 Sensores de temperatura projetados

Os sensores de temperatura fazem a aquisição da temperatura timpânica, que representa com fidelidade, e de maneira não invasiva, a temperatura corpórea central. Safar *et al.* (2002), Sessler e Sladen (1997), Leonov *et al.* (1990) e Behringer *et al.* (2002) realizaram indução de hipotermia em cães e Polderman e Herold (2009) em pacientes, aferindo a temperatura timpânica, obtendo resultados fidedignos.

O circuito dos sensores foi projetado com um PMP4201G, um REF200 e um AD8500. O PMP4201G é um componente formado por dois TBJs (Transistores Bipolares de Junção) correspondentes NPN/NPN, com os emissores interligados e encapsulamento SOT. O circuito foi coberto por uma resina atóxica eletricamente isolante e termicamente condutora. Um protetor auricular de silicone moldável pode ser utilizado para melhor fixação e leitura do sensor no ouvido do paciente. O silicone foi o material escolhido por ser adaptável às

diferenças anatômicas de cada ouvido. O REF200 foi usado como fonte de corrente de $100\ \mu\text{A}$. O sensor de temperatura é conectado à placa eletrônica por meio de um cabo coaxial e conector BNC. O AD8500 é um Amplificador Operacional configurado como *buffer* para evitar que qualquer ruído chegue ao microcontrolador com o sinal adquirido pelos sensores.

Foram usados TBJs como sensores de temperatura pois possuem características altamente favoráveis para este tipo de aplicação. Muitas propriedades de dispositivos semicondutores (como os TBJs) dependem fortemente da temperatura, como é o caso de tensões de diodos, fatores de ganho de corrente, resistências, etc. No entanto, apenas uma dessas dependências é estável e precisa o suficiente para detectar a temperatura, que é a dependência da temperatura com a tensão base-emissor (V_{BE}) (MEIJER, 1986).

A dependência da temperatura com V_{BE} é uma propriedade do TBJ altamente previsível e independente do tempo de utilização, e quando a corrente de coletor I_C é constante, V_{BE} apresenta uma diminuição praticamente linear com a temperatura. Essa relação é bem conhecida sendo que com o aumento de 1°C , V_{BE} diminui aproximadamente 2 mV .

Também são encontradas propriedades não-ideais nos TBJs como Efeito Early, influência da corrente de base, auto aquecimento, entre outros, e, como a magnitude dessas propriedades não são conhecidas com precisão, devem ser evitadas. O Efeito Early é reduzido suficientemente mantendo a tensão base-coletor (V_{BC}) em 0 V . Pode-se fazer isso curto-circuitando os terminais da base e do coletor, obtendo-se um dispositivo de dois terminais, assim como foi feito no sensor deste projeto. Outras características como auto aquecimento, corrente de fuga e ruído podem ser evitadas escolhendo-se um valor apropriado de corrente de polarização entre 10 e $100\ \mu\text{A}$ (MEIJER, 1986). Com o CI REF200 utilizado, uma corrente I_C constante e de $100\ \mu\text{A}$ é assegurada.

A figura 3.5 mostra o circuito interno do CI utilizado como sensor de temperatura, o PMP4201G. Os terminais 1, 3, 4 e 5 são curto-circuitados mantendo a tensão $V_{BC} = 0\text{ V}$ nos dois transistores. A figura 3.6 mostra o esquemático completo dos sensores de temperatura e a foto do sensor coberto com resina.

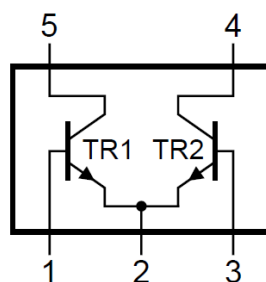


Figura 3.5 – Circuito interno do PMP4201G (PMP4201 DATASHEET, 2009).

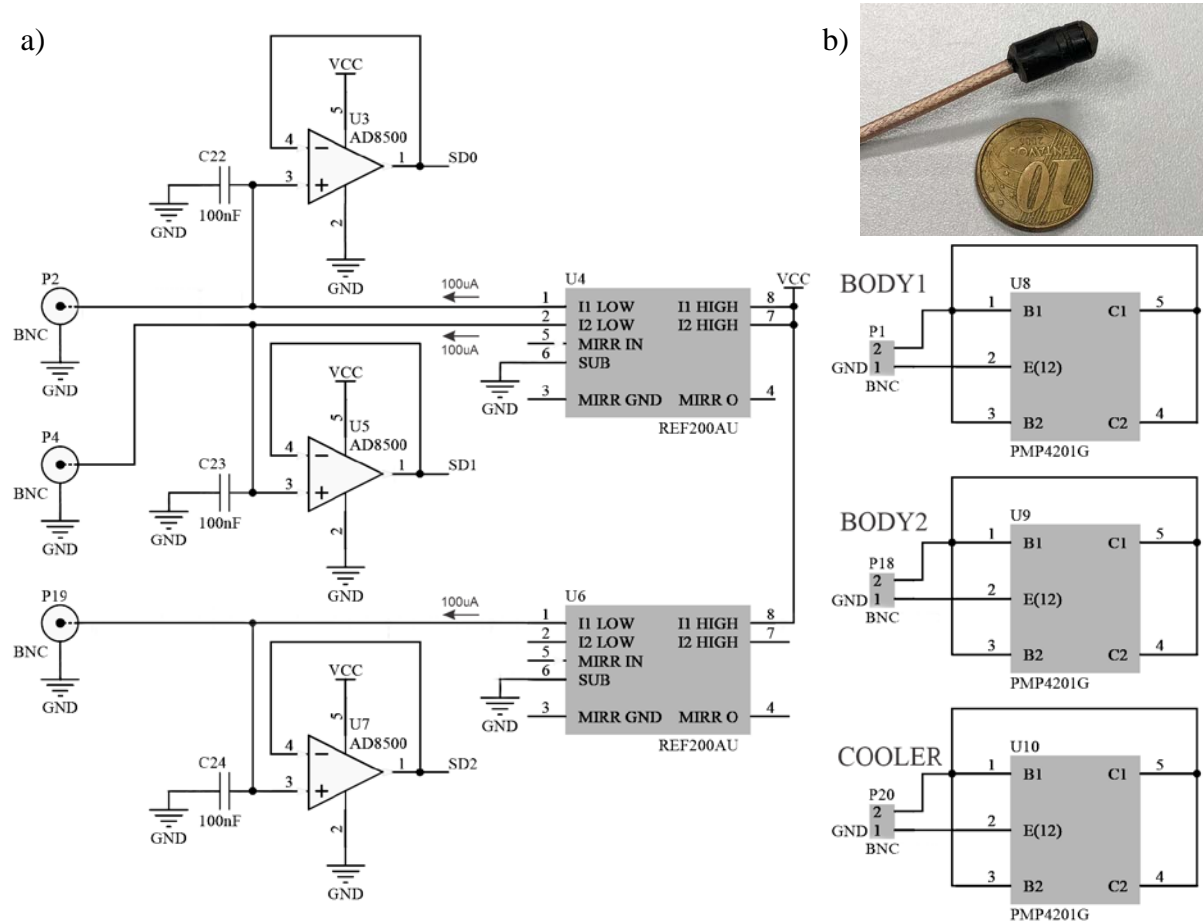


Figura 3.6 – a) Esquemático dos sensores de temperatura e b) Foto do sensor coberto com resina.

Posiciona-se um sensor de temperatura em cada ouvido do paciente. Por segurança, o valor a ser utilizado pelo sistema é o do sensor indicando a maior temperatura, no caso de um ou outro sensor se deslocar indesejavelmente e deixar de aferir a temperatura, o outro sensor continuará.

Os sensores de temperatura foram calibrados com precisão centesimal utilizando um termômetro da Incoterm LTDA, fabricado pela alemã Uebe Medical GMBH e certificado pelo Inmetro. O erro máximo observado entre o termômetro e os 3 sensores de temperatura foi de $0,07^{\circ}\text{C}$.

O tempo decorrido no processo de resfriamento e de aquecimento, a temperatura adquirida pelos 3 sensores e a temperatura alvo definida, podem ser visualizados no *Display* LCD. O diagrama de blocos da figura 3.7 ilustra o funcionamento do circuito de controle do equipamento.

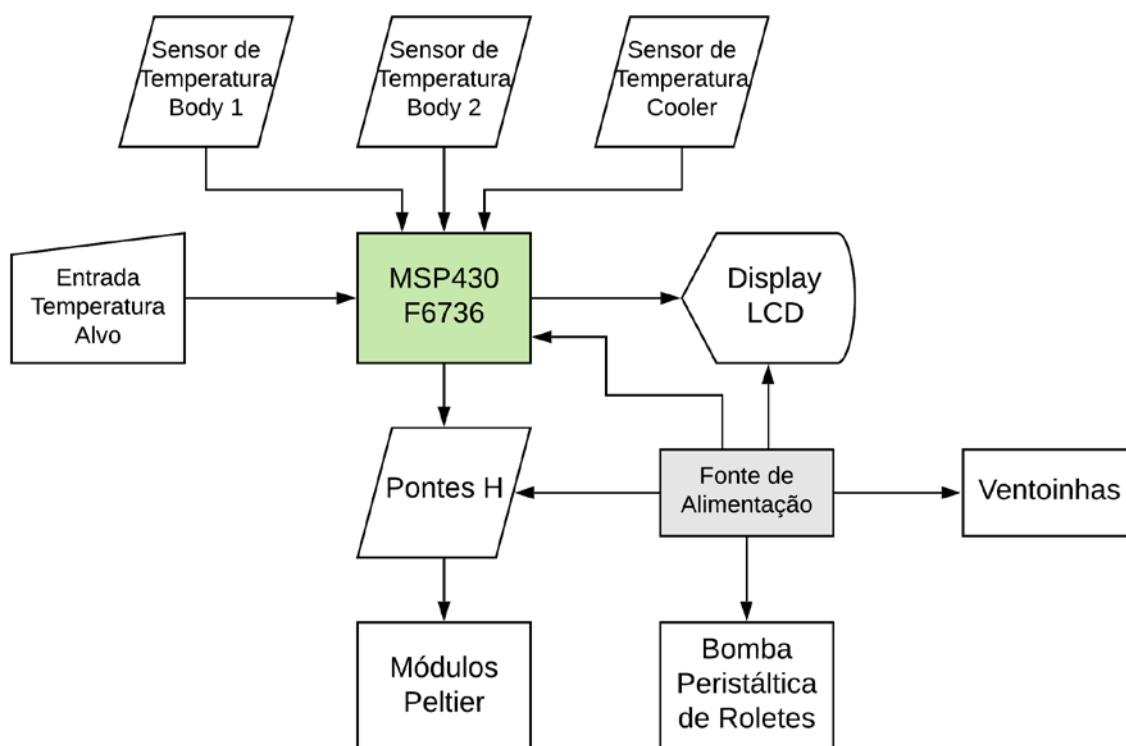


Figura 3.7 – Diagrama de blocos do circuito de controle e alimentação.

3.4 Bomba peristáltica de roletes e circuito de controle de velocidade

A bomba peristáltica de roletes funciona acoplada a um motor DC de 12 V com caixa de redução, que estabelece uma velocidade de rotação máxima de 300 RPM, porém com maior torque. A cabeça da bomba peristáltica pode ser removida manualmente com facilidade através de 4 parafusos de fixação. O manuseio da cabeça da bomba é necessário ao alternar o método de resfriamento utilizado pelo equipamento. No caso da circulação sanguínea extracorpórea, a linha de sangue arterial possui um segmento próprio em sua extensão para ser acoplado à bomba peristáltica. Para o resfriamento superficial, uma mangueira flexível própria para o acoplamento à bomba é utilizada.

Um circuito foi construído para o acionamento e controle de velocidade da bomba peristáltica. Para o controle de velocidade foi utilizado PWM baseado no funcionamento do circuito integrado NE555, que gera pulsos digitais em alta frequência e um potenciômetro varia a largura do pulso, produzindo um valor médio de tensão, controlando, assim, a velocidade da bomba. A bomba é ligada quando um sinal advindo do microcontrolador aciona

o relé (figura 3.8), o que ocorre junto ao início da função hipotermia. O fluxo de operação da bomba peristáltica pode ser definido entre 150 e 1000 ml/min.

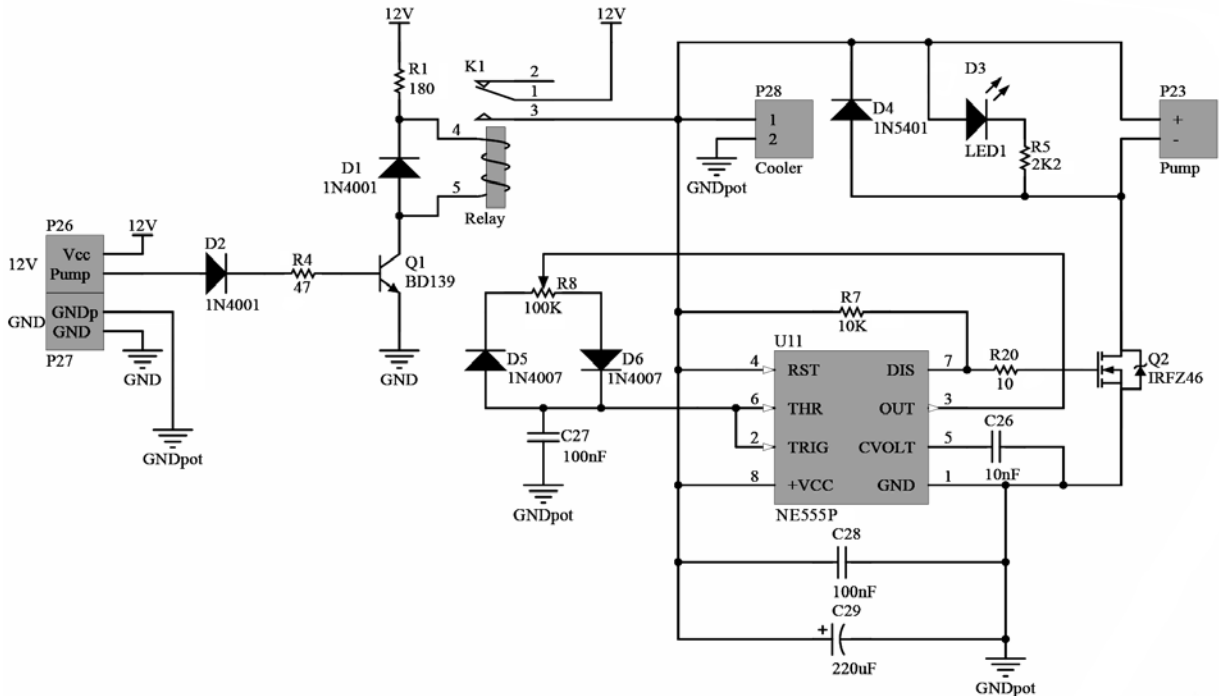


Figura 3.8 – Esquemático do circuito de acionamento e controle da bomba peristáltica.

3.5 Placas resfriadoras, dissipadores de calor e circuitos sanguíneo e de água

As placas resfriadoras são a principal diferença na configuração do equipamento para indução da HT por circulação extracorpórea (sistema invasivo) e por resfriamento superficial (sistema não-invasivo).

Para circulação extracorpórea são utilizadas duas placas, uma de alumínio (1º estágio) e uma de cobre (2º estágio), escolhidos por serem metais de alta condutividade térmica, 204 W/m.K e 372 W/m.K, respectivamente. As placas possuem as dimensões 200 x 200 x 9,56 mm (CxLxA) e são posicionadas sobre os módulos Peltier, 3 pilhas sob a placa de alumínio e 6 sob a de cobre, que controlam a sua temperatura. Nelas foram usinadas ranhuras de aproximadamente 5,5 mm de diâmetro, onde os circuitos sanguíneos arterial e venoso são perfeitamente encaixados para o resfriamento do sangue, 100 cm do circuito arterial e 130 cm do circuito venoso aproximadamente. Após o encaixe, uma placa de alumínio e uma de cobre

de 3 mm de espessura, revestidas de espuma elastomérica na parte superior, são colocadas sobre as respectivas placas que contém os circuitos, para cobrir todo o circuito e melhorar o contato térmico (Figuras 3.9 e 3.10).

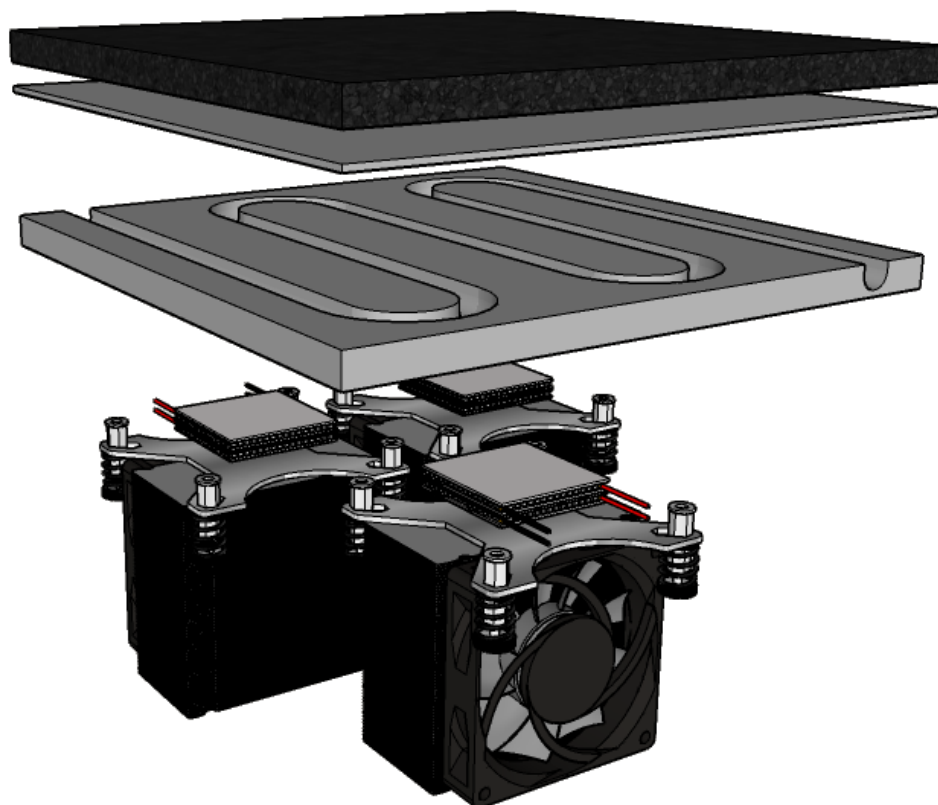


Figura 3.9 – 1º estágio da estrutura de resfriamento: placa de alumínio, onde o circuito de sangue é encaixado, 3 pilhas de 2 módulos Peltier cada, dissipadores de alumínio e ventoinhas. Uma outra placa de alumínio com espuma elastomérica é disposta sobre a primeira placa.

Assim, a troca de calor e o resfriamento do sangue ocorrem no próprio circuito, sem a necessidade de o sangue ser alocado em outro local para resfriá-lo, diminuindo, assim, o perigo de contaminação e de entrada de ar no sistema, pelo número reduzido de conexões, sendo duas entre os circuitos e os cateteres intravasculares e uma entre os próprios circuitos arterial e venoso.

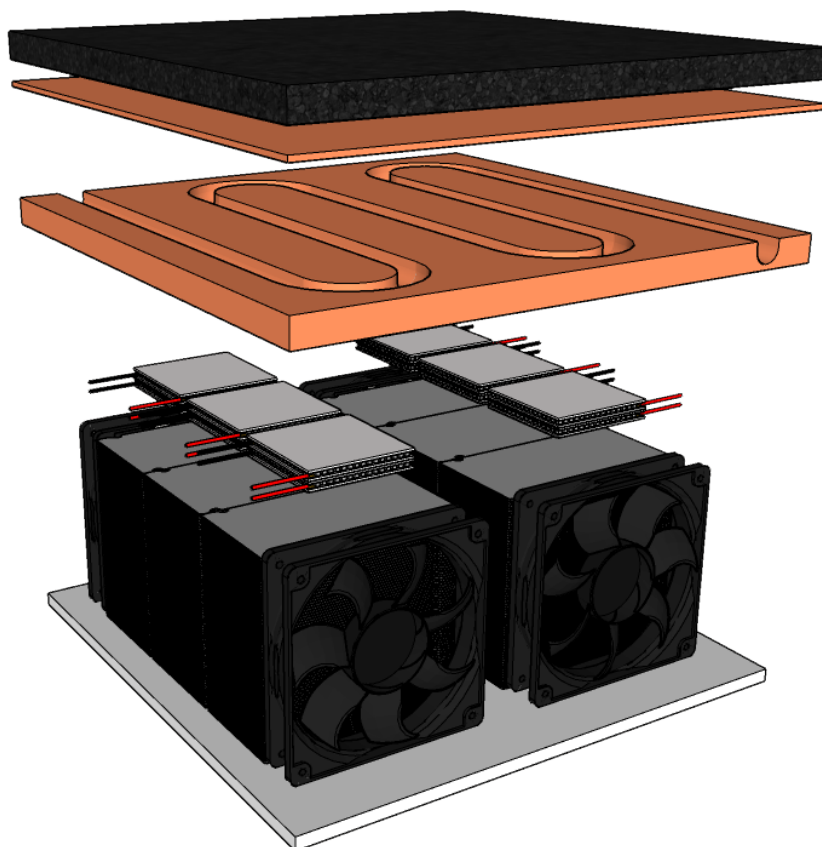


Figura 3.10 – 2º estágio da estrutura de resfriamento: placa de cobre, 6 pilhas de 2 módulos Peltier cada, dissipadores de alumínio e ventoinhas, placa de cobre com espuma elastomérica.

Para o resfriamento superficial, foram projetados 3 estágios de resfriamento, o primeiro é um reservatório de água, feito de alumínio com as mesmas dimensões de base das placas descritas anteriormente e laterais de 4 cm de altura. O reservatório está disposto sobre 3 pilhas de 2 módulos Peltier e seus dissipadores. A água é retirada do reservatório pela bomba peristáltica e passa pelo segundo estágio de resfriamento que são dois dissipadores de calor de alumínio de dimensões 18 x 4 x 1 cm (CxLxA), cada um disposto sobre 3 pilhas de módulos Peltier. A água circula pelo interior dos dissipadores e segue para os *pads* de resfriamento. Os *pads* utilizados neste projeto são do sistema de manutenção de temperatura Arctic Sun® 5000, desenvolvido pela Medivance, Inc. A água fria circula pelo interior dos *pads*, diminuindo a temperatura sistêmica do paciente, através do resfriamento superficial. No terceiro e último estágio, a água circula pelo interior de um dissipador de cânulas de cobre dispostas entre diversas aletas de alumínio, resfriadas por um ventilador e retorna para o reservatório inicial.

A figura 3.11 mostra o reservatório de alumínio sobre os módulos Peltier onde a água é colocada e seus dissipadores (1º estágio), o dissipador de cânulas de cobre e seu

ventilador (3º estágio). Na figura 3.12 estão os 2 dissipadores de alumínio onde a água circula assim que sai do reservatório (2º estágio).

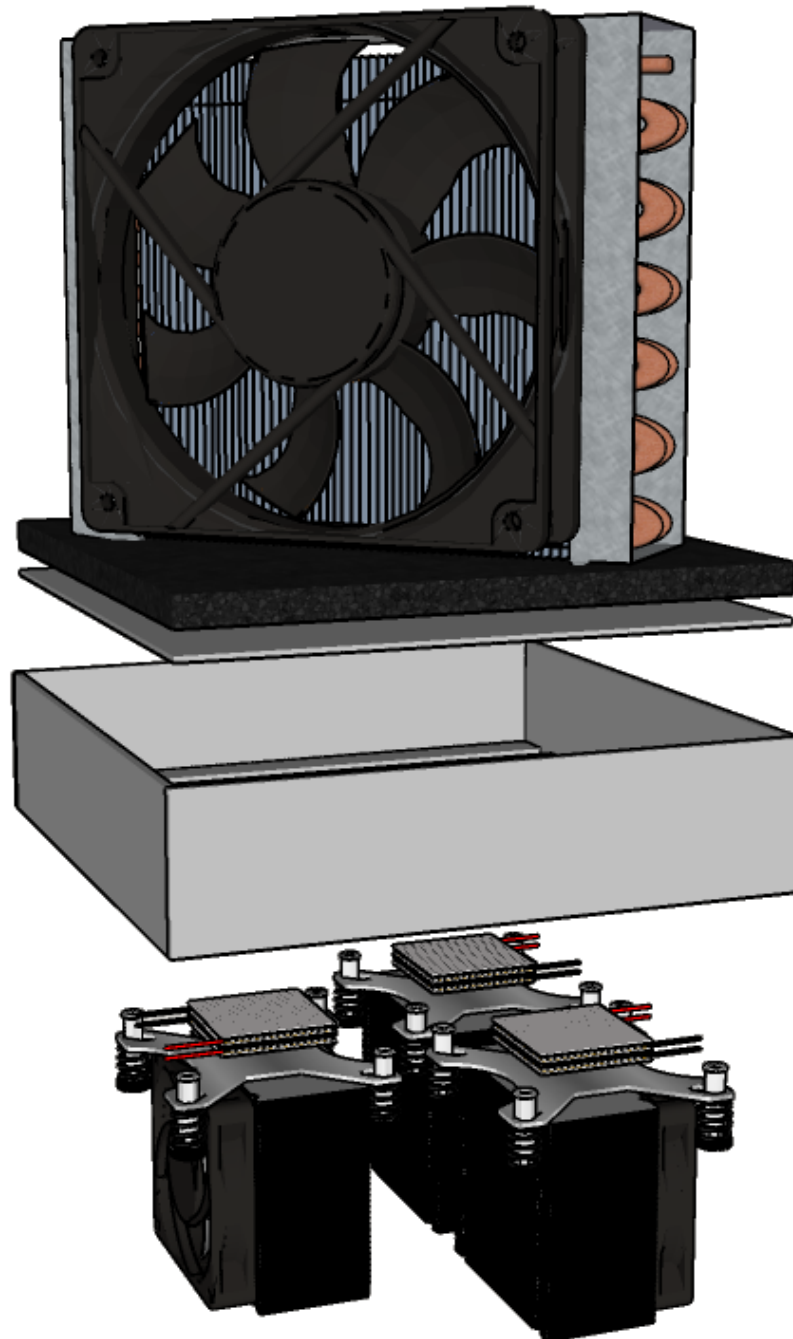


Figura 3.11 – 1º e 3º estágios de resfriamento: água é colocada no reservatório de alumínio, que é resfriado pelos módulos Peltier. A bomba peristáltica bombeia a água que passa pelo 2º estágio (figura 3.12), pelos *pads* de resfriamento corpóreo e, então, pelo 3º estágio, retornando ao reservatório.

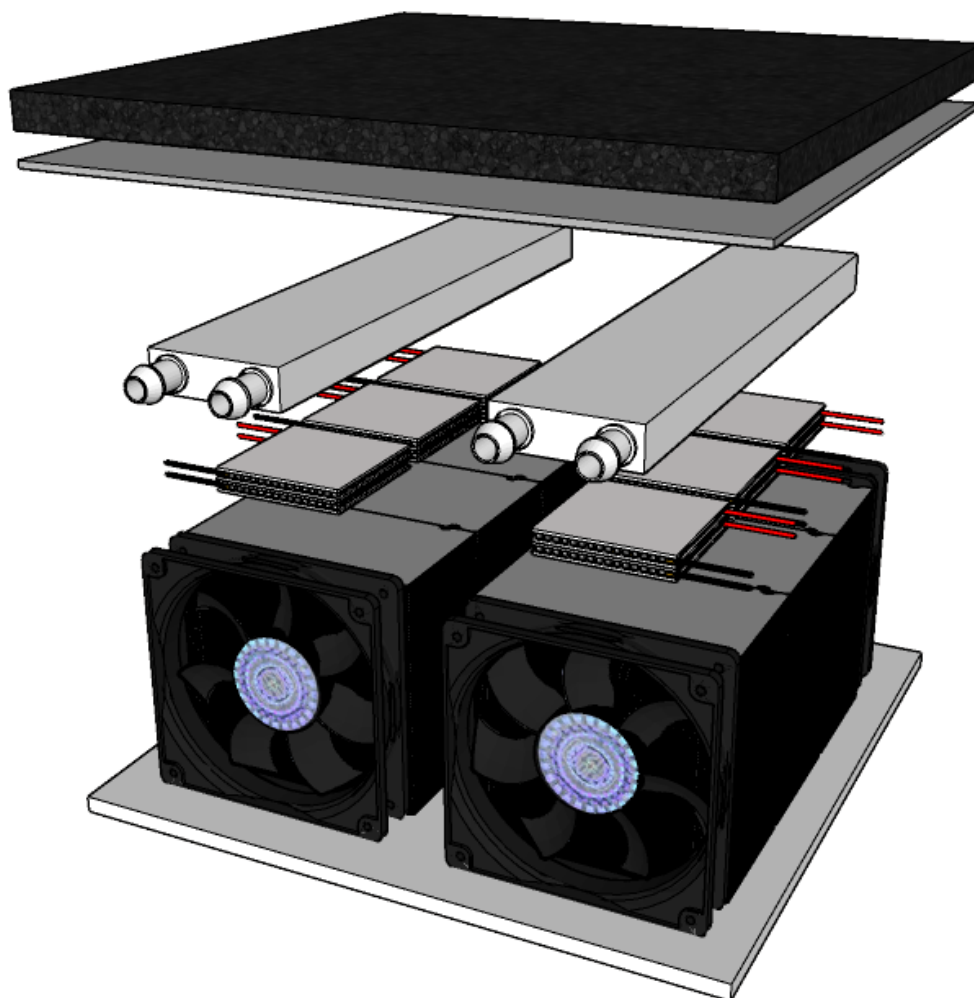


Figura 3.12 – 2º estágio de resfriamento: após ser retirada do reservatório (1º estágio), a água circula por 2 dissipadores de alumínio dispostos sobre os módulos Peltier, passa pela bomba peristáltica, *pads* de resfriamento, pelo 3º estágio e retorna ao reservatório (figura 3.11).

3.6 Resfriamento do sangue por circulação extracorpórea

A figura 3.13 apresenta as etapas e dispositivos que compreendem o funcionamento do sistema invasivo. Para a circulação extracorpórea, o acesso vascular pode ser feito através de dois cateteres venosos de grande porte (7) ou um cateter duplo-lúmen em veias de maior calibre, como a femoral, subclávia ou jugular interna, e são utilizados os mesmos circuitos de sangue arterial e venoso descartáveis dos equipamentos de hemodiálise (12), facilmente encontrado em hospitais. O sangue é retirado do paciente por meio de uma bomba peristáltica de roletes (3), conduzido pelo conjunto de equipos descartáveis (12), arrefecido no próprio circuito extracorpóreo e retorna ao sistema venoso. Os circuitos de

sangue, arterial e venoso, são encaixados no interior das ranhuras usinadas de uma placa de alumínio (4) e uma de cobre (5). Dessa forma, a troca de calor e o resfriamento do sangue acontecem no próprio circuito, sem a necessidade de o sangue entrar em contato com qualquer outro local ou reservatório para resfriá-lo, diminuindo, assim, o perigo de contaminação e de entrada de ar no sistema, pelo número reduzido de conexões, sendo duas entre os circuitos e os cateteres venosos (6) e uma entre os circuitos arterial e venoso (10). O próprio circuito venoso possui uma câmara cata bolhas (11), para evitar a entrada de ar no retorno sanguíneo. O circuito eletrônico (2) descrito anteriormente realiza o controle e acionamento da bomba peristáltica (8) e dos módulos Peltier, que realizam o resfriamento ou aquecimento das placas de alumínio e cobre (9), de acordo com a temperatura adquirida pelos sensores de temperatura (1).

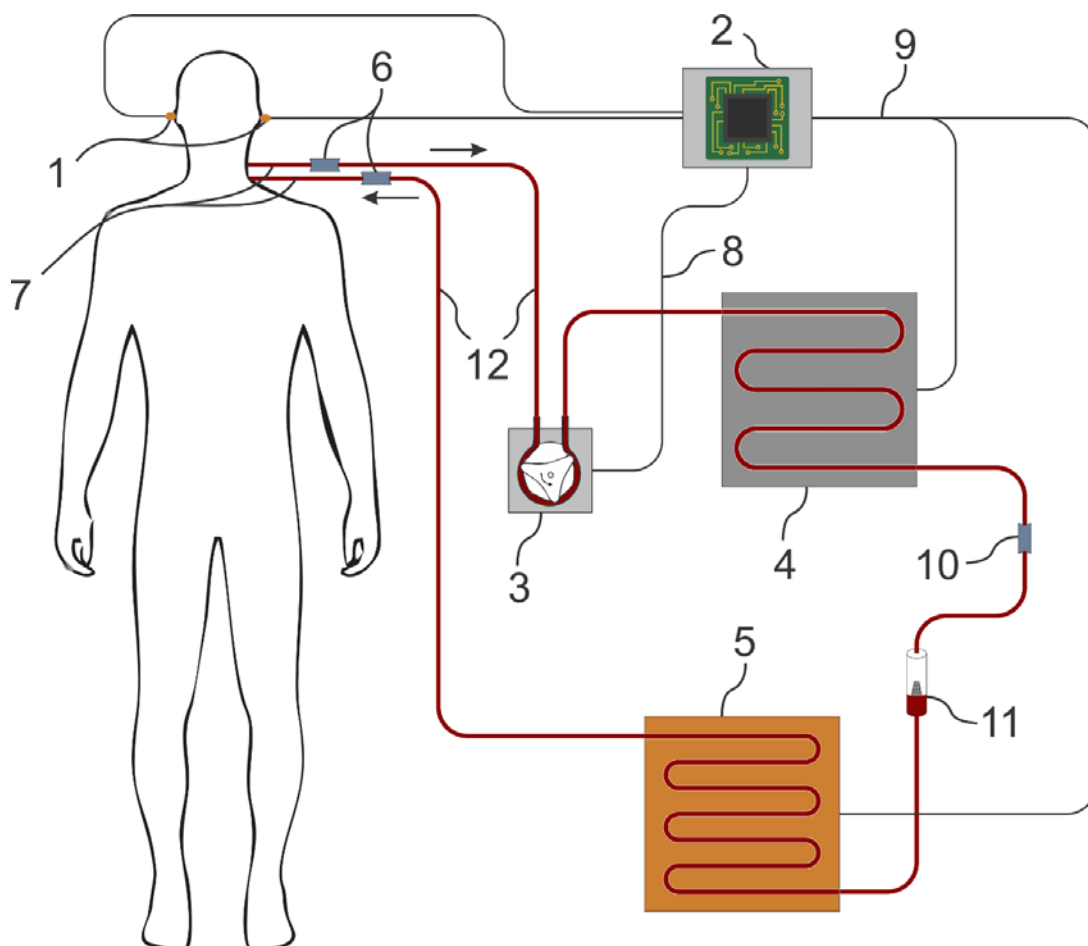


Figura 3.13 – Sistema de circulação extracorpórea para hipotermia terapêutica. (1) sensores de temperatura timpânicos, (2) circuito eletrônico de controle, (3) bomba peristáltica de roletes, (4) placa de alumínio, (5) placa de cobre, (6) conexão entre os circuitos de sangue descartáveis e os cateteres intravasculares, (7) cateteres intravasculares para acesso venoso (neste exemplo foi utilizado o acesso pela veia jugular), (8) controle da bomba peristáltica, (9) controle de temperatura das placas de alumínio e cobre através dos módulos Peltier, (10) conexão entre os circuitos de sangue arterial e venoso, (11) câmara cata bolhas, (12) circuitos de sangue descartáveis arterial e venoso.

3.7 Software de controle

O *software* de controle desenvolvido para o microcontrolador MSP430F6736 compreende as seguintes funcionalidades:

- Leitura dos sensores analógicos (obtenção de 150 amostras por ciclo e cálculo da média), conversão em valores digitais e então, em valores de temperatura em °C;
- Definição do valor de entrada da temperatura alvo da hipotermia (entre 30° C e 35° C);
- Escolha do maior valor lido entre os 2 sensores de temperatura timpânicos para o controle das Pontes-H;
- Um PWM, configurado pelo *timer* do microcontrolador, controla as Pontes-H, que controlam a passagem de corrente através dos módulos Peltier para aumentar ou diminuir o resfriamento ou aquecimento dos trocadores de calor;
- Acionamento da bomba peristáltica com o início da função hipotermia e controle do PWM, que permanece no ciclo máximo da normotermia (temperatura do corpo (T_C) em 36,5° C) até 0,06° C acima da temperatura alvo (T_A) da hipotermia ($T_C > T_A + 0,06$) (fase de indução);
- Controle do PWM por PI quando a temperatura do corpo baixa de 0,06° C acima da temperatura alvo e permanece acima de 0,03° C abaixo da temperatura alvo ($T_A - 0,03 \leq T_C \leq T_A + 0,06$) e durante a fase de manutenção, mantendo a temperatura do corpo no valor alvo da hipotermia com mínima flutuação;
- Inversão do sentido da corrente fornecida as Pontes-H caso a temperatura do corpo baixe mais que 0,03° C da temperatura alvo da hipotermia ($T_C < T_A - 0,03$). Nesta condição, o ciclo de trabalho do PWM é mantido em 25% até a temperatura do corpo atingir a temperatura alvo novamente ($T_C = T_A$), quando então o sentido da corrente é novamente invertido e o PWM volta a ser controlado por PI;
- Reaquecimento lento e controlado do corpo na fase de reaquecimento, elevando a temperatura alvo em 0,2° C por hora até a normotermia (36,5° C). Nesta fase, o PWM também é controlado por PI;
- Atualização de erro e *Output* do controle PI a cada 5 segundos;
- Exibição no *display* LCD das temperaturas dos 3 sensores, da temperatura alvo da hipotermia, processo atual (hipotermia ou reaquecimento) e tempo decorrido do processo;

- Desligamento do sistema, módulos Peltier e bomba peristáltica, quando na fase de reaquecimento o paciente atinge a normotermia ($36,5^{\circ}\text{C}$);
- Comunicação serial para armazenamento dos valores obtidos pelos sensores de temperatura e valores do PWM durante o processo via *LabView*[®].

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo a ASHRAE®, um nível de metabolismo basal é definido como o metabolismo de um adulto em repouso e em silêncio, que produz cerca de 100 W de calor. Sendo a maior parte desse calor transferida para o meio ambiente através da pele, é conveniente caracterizar a atividade metabólica em termos de produção de calor por unidade de área de pele. Uma unidade especializada chamada de “met” foi definida em termos de múltiplos do metabolismo basal: 1 met equivale a 58,15 W/m² de superfície de pele. Esse valor é baseado em um europeu médio do sexo masculino, com uma área de superfície de pele de aproximadamente 1,8 m², e do sexo feminino 1,6 m². Uma pessoa dormindo tem uma taxa de 0,7 met e deitada acordada de 0,8 met. Diferenças sistemáticas nesse parâmetro podem ocorrer entre grupos étnicos e geográficos (ASHRAE, 2009).

Considerando-se que o paciente submetido à HT estará deitado, e na maioria dos casos inconsciente, foi utilizada uma taxa metabólica de 0,7 met, ou aproximadamente 75 W de calor produzido, para a realização dos testes em laboratório com o sistema desenvolvido.

Para simular o calor gerado pelo corpo foi utilizado um aquecedor regulado para fornecer 75 W de calor e uma pequena bomba d’água para manter a água em movimento e a temperatura mais uniforme em todo o reservatório. Para verificar a resposta do equipamento num pior caso, também foram realizados testes considerando uma taxa metabólica de 0,8 met, ou aproximadamente 85 W.

4.1 Sistema não-invasivo (resfriamento superficial por *pads*)

Para realização dos testes do sistema não-invasivo, os dois *pads* torácicos do Arctic Sun® foram mergulhados em um reservatório contendo aproximadamente 30 litros de água, juntamente com os dois sensores de temperatura corpóreo para leitura da temperatura.

A água do reservatório foi aquecida previamente até alcançar 36,5° C e a água utilizada no sistema de resfriamento foi previamente resfriada a 10° C. O gráfico da figura 4.1 mostra a diminuição da temperatura em função do tempo na fase de indução da hipotermia. O

tempo necessário para baixar a temperatura de 36,5° C para 35° C foi de 21 e 26 minutos para a simulação de 0,7 met (75 W) e 0,8 met (85 W), respectivamente. Para a temperatura de 32° C, o tempo foi de 1 hora e 8 minutos e 1 hora e 21 minutos para as respectivas simulações.

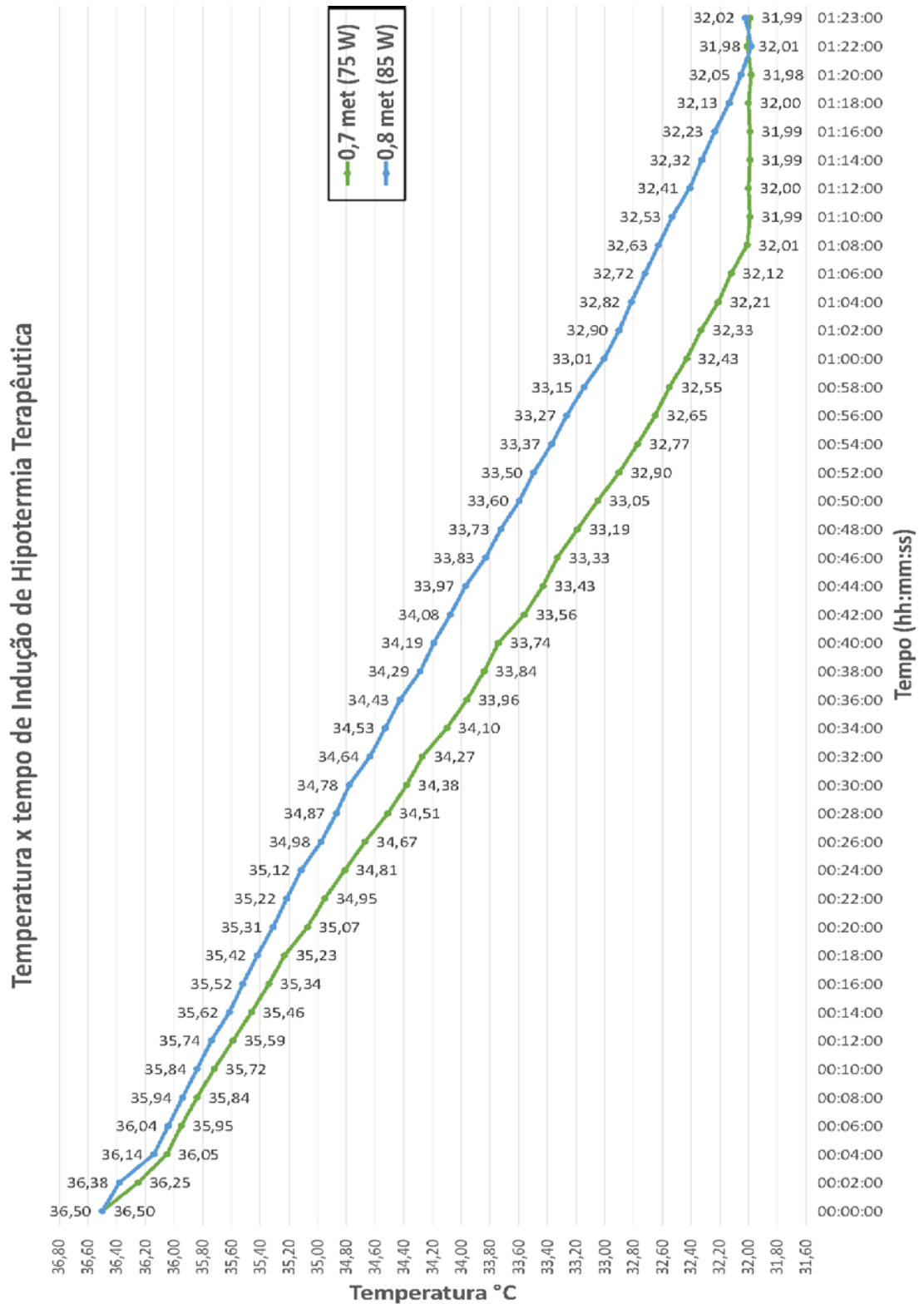


Figura 4.1 – Tempo necessário para baixar a temperatura a 32° C pelo resfriamento superficial considerando as taxas metabólicas de 0,7 met e 0,8 met.

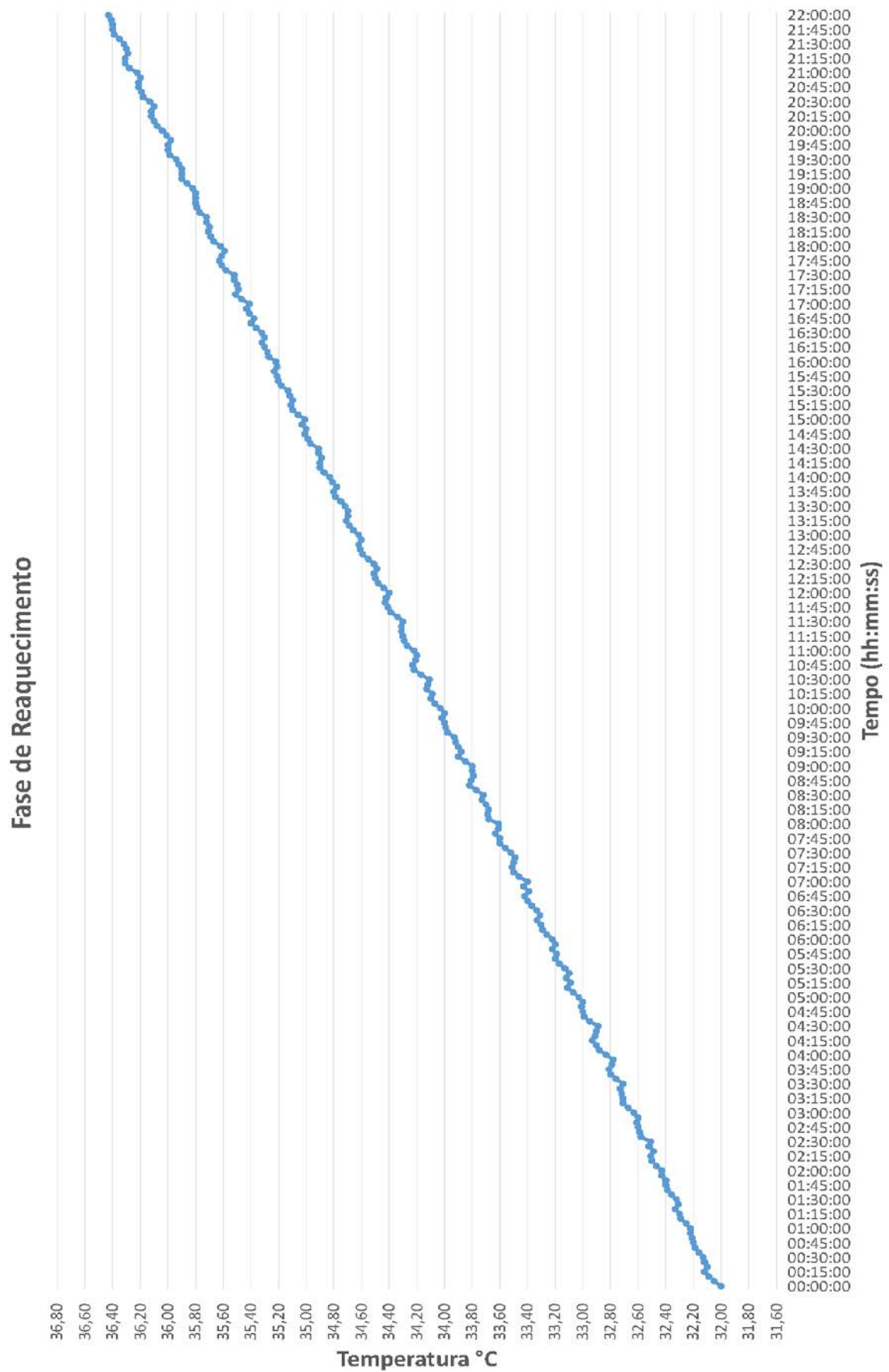


Figura 4.2 – Temperatura em função do tempo na fase de reaquecimento pelo sistema não-invasivo.

Durante a fase de manutenção da hipotermia, controlada por PI, observou-se uma variação máxima de temperatura de $0,08^{\circ}\text{C}$, em torno da temperatura alvo de 32°C .

A temperatura ao longo da fase de reaquecimento é apresentada no gráfico figura 4.2. Nessa fase a temperatura também é controlada por PI e aumenta gradativamente até alcançar a normotermia numa taxa de $0,1^{\circ}\text{C}$ a cada 30 minutos. Também foi observado uma variação máxima de temperatura de $0,08^{\circ}\text{C}$ em torno da temperatura alvo do momento.

4.2 Sistema invasivo (circulação extracorpórea)

Para realização dos testes no sistema invasivo foram utilizadas as linhas de sangue arterial e venosa dos equipamentos de hemodiálise, perfeitamente encaixadas nas ranhuras usinadas nas placas de cobre e alumínio. Foi utilizado um reservatório de vidro contendo aproximadamente 5 litros de água aquecida a $36,5^{\circ}\text{C}$ para simular o volume médio de sangue e temperatura de uma pessoa. Assim como no sistema anterior, foram realizados testes com o aquecedor fornecendo 75 W e 85 W de potência, ou seja, simulando uma taxa metabólica de 0,7 e 0,8 met, respectivamente.

A figura 4.3 mostra a fase de indução da hipotermia e o tempo necessário para baixar a temperatura de $36,5^{\circ}\text{C}$ para 32°C considerando as taxas metabólicas de 0,7 met e 0,8 met. Observou-se que levou aproximadamente 10 e 14 minutos para temperatura baixas a 35°C , para as simulações de 0,7 met e 0,8 met, respectivamente. Mais aproximadamente 27 e 33 minutos foram necessários para atingir a temperatura alvo de 32°C nas respectivas potências.

Além da temperatura de HT moderada de 32°C , simulou-se o tempo necessário para se alcançar a temperatura alvo de hipotermia profunda de 30°C pelo método invasivo, que é apresentado no gráfico da figura 4.4. Fornecendo 75 W foram necessários aproximadamente 40 minutos e 85 W, 50 minutos.

Durante a fase de manutenção da hipotermia pelo método invasivo, assim como pelo método não-invasivo observou-se uma variação máxima de temperatura de $0,08^{\circ}\text{C}$, em torno da temperatura alvo de 32°C e de 30°C .

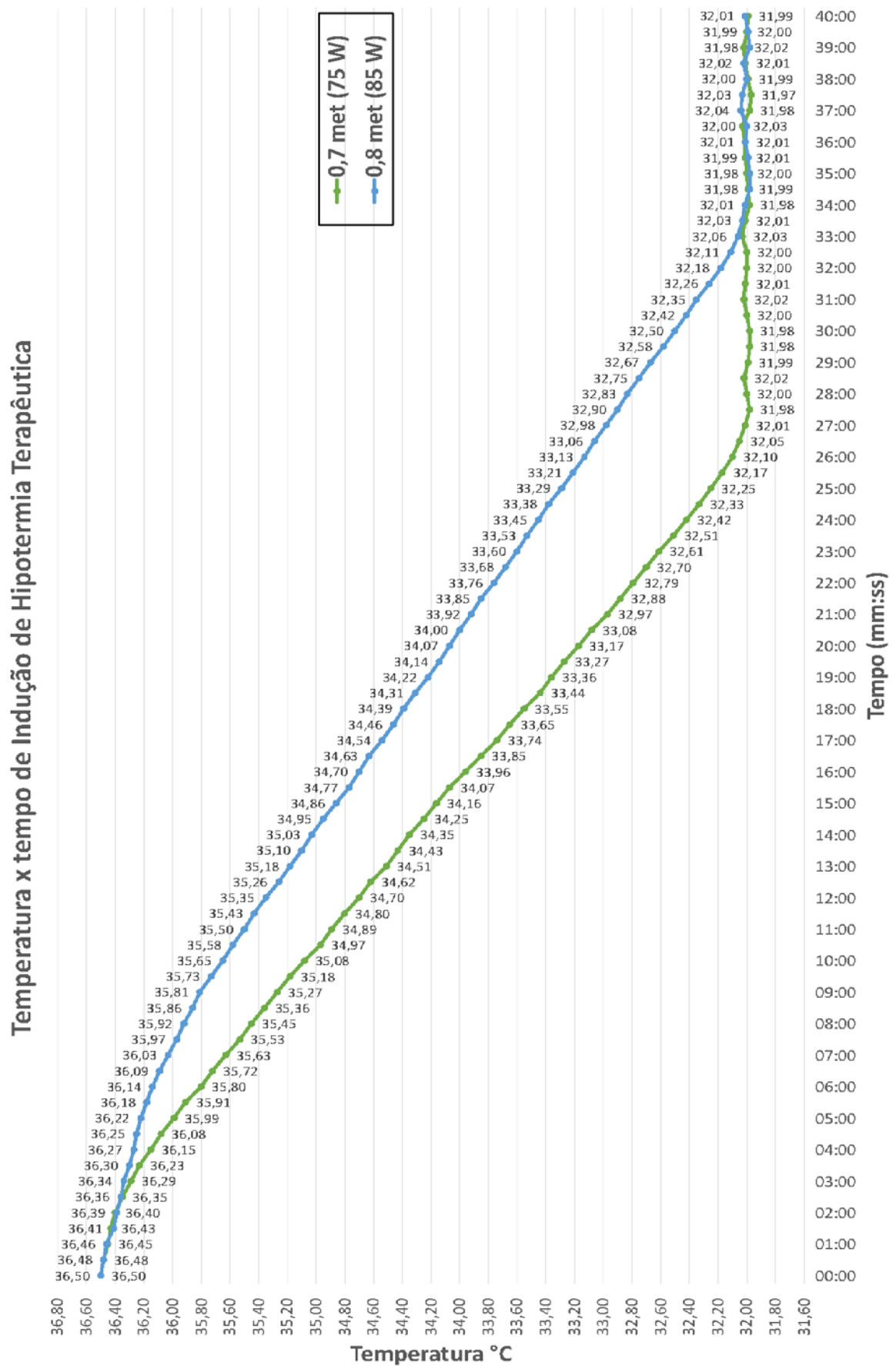


Figura 4.3 – Tempo necessário para baixar a temperatura a 32° C por circulação extracorpórea simulando taxas metabólicas de 0,7 met e 0,8 met.

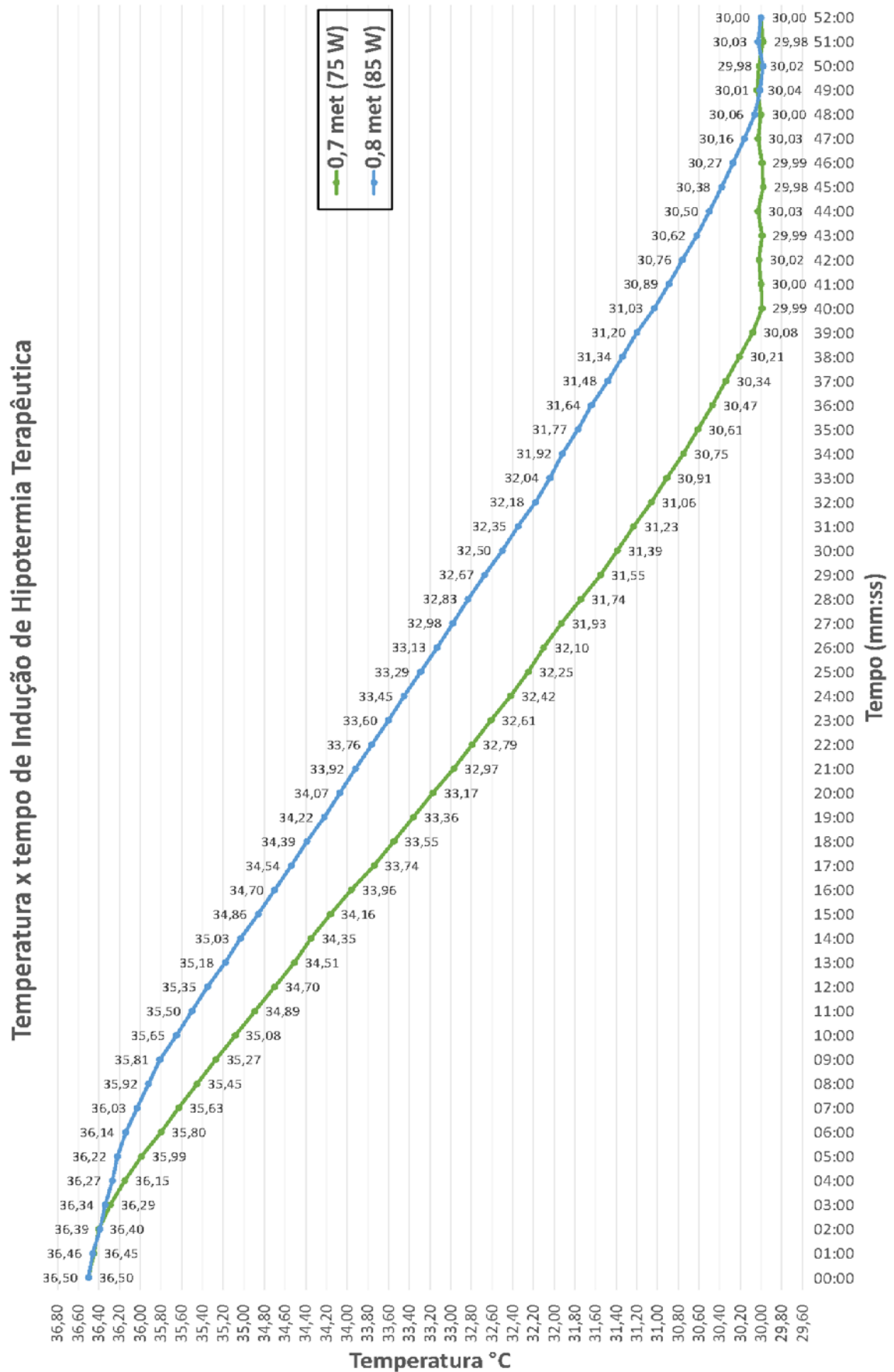


Figura 4.4 – Tempo necessário para alcançar a temperatura alvo de Hipotermia Profunda de 30° C por circulação extracorpórea considerando 0,7 met e 0,8 met de taxa metabólica.

A fase de reaquecimento é mostrada no gráfico da figura 4.5. Também se utilizou uma taxa de $0,1^{\circ}\text{C}$ a cada 30 minutos para elevar a temperatura até a normotermia.

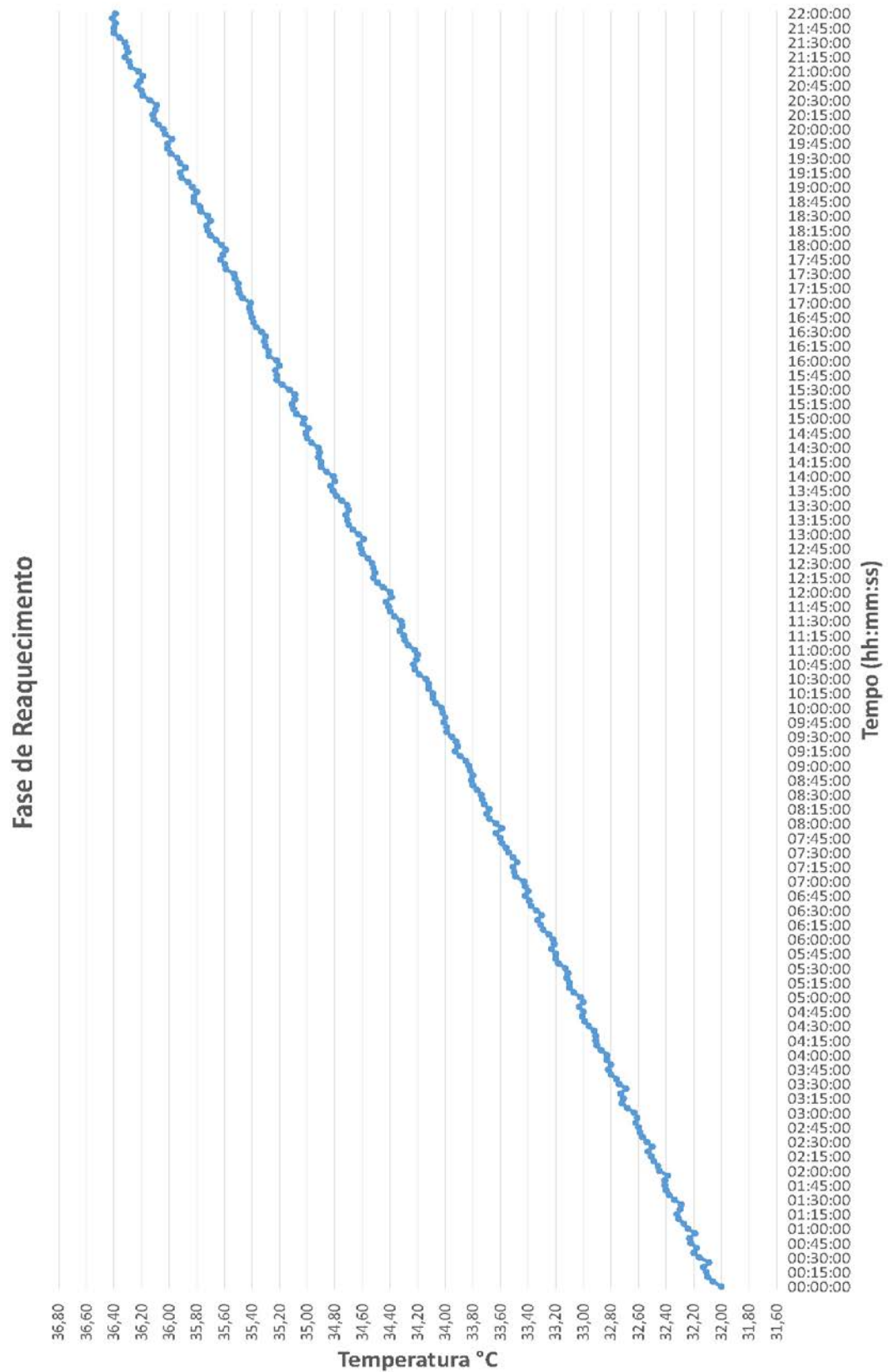


Figura 4.5 – Temperatura em função do tempo durante a fase de reaquecimento pelo sistema invasivo.

Pelas simulações realizadas em laboratório, o sistema não-invasivo levou aproximadamente 21 minutos para baixar a temperatura a 35° C da água do reservatório e 1 hora e 8 minutos aproximadamente para alcançar 32° C, considerando uma taxa metabólica de 0,7 met. Já o sistema invasivo, como esperado, precisou de menos tempo para baixar a temperatura da água a 35° C, aproximadamente 10 minutos, e aproximadamente 27 minutos para baixar de 36,5° C para 32° C. A tabela 4.1 mostra um comparativo entre os tempos necessários para se atingir a temperatura alvo da hipotermia pelos métodos invasivo e não-invasivo.

Tabela 4.1 – Tempo de indução da HT em relação à potência simulada do corpo humano.

Sistema	Taxa metabólica	Tempo até 35° C	Tempo até 32° C	Tempo até 30° C
Não-invasivo	0,7 met (75 W)	21'	1h 08'	--
	0,8 met (85 W)	26'	1h 21'	--
Invasivo	0,7 met (75 W)	10'	27'	40'
	0,8 met (85 W)	14'	33'	50'

Durante a fase de manutenção os dois sistemas apresentaram baixíssima variação de temperatura em torno da temperatura alvo. Observou-se uma variação máxima de 0,08° C tanto para temperatura alvo de hipotermia de 32° C quanto para 30° C. Essa estabilidade é fundamental para o sucesso do tratamento por hipotermia terapêutica. A tabela 4.2 apresenta os valores máximos e mínimos obtidos durante a fase de manutenção para os sistemas invasivo e não-invasivo.

Tabela 4.2 – Variação da temperatura durante a fase de manutenção em 32° C.

Sistema	Taxa metabólica	Temperatura mínima	Temperatura máxima	Variação
Não-invasivo	0,7 met (75 W)	31,98° C	32,04° C	0,07° C
	0,8 met (85 W)	31,97° C	32,04° C	0,08° C
Invasivo	0,7 met (75 W)	31,98° C	32,04° C	0,07° C
	0,8 met (85 W)	31,97° C	32,04° C	0,08° C

No reaquecimento também foi observada uma variação máxima de 0,08° C em torno da temperatura alvo do momento, que foi aumentada em 0,1° C a cada 30 minutos. Esse

reaquecimento lento e controlado também é fundamento para o sucesso do tratamento, correndo-se o risco de perder todo o efeito benéfico promovido pela hipotermia caso a temperatura seja elevada rapidamente.

CAPÍTULO 5

CONCLUSÃO E TRABALHOS FUTUROS

A hipotermia terapêutica é uma técnica conhecida e utilizada desde a década de 1940. Este procedimento tem se mostrado muito eficaz quando utilizado no tratamento de pacientes vítimas de TCE e AVE e em pacientes ressuscitados pós-PCR, para evitar sequelas, principalmente danos neurológicos derivados destes quadros clínicos.

Muitos trabalhos foram publicados desde a década de 1980 sobre os benefícios da hipotermia terapêutica, realizada através de diferentes técnicas de indução e manutenção. Atualmente encontram-se técnicas não-invasivas, compreendendo o resfriamento superficial corpóreo sistêmico ou local, e invasivas, por circulação extracorpórea, cateteres intravasculares ou administração de drogas ou soluções geladas no paciente. A decisão da melhor técnica a ser utilizada para induzir hipotermia deve ser individualizada e vai depender da condição apresentada pelo paciente.

Neste trabalho foi apresentado um novo sistema para indução e manutenção de Hipotermia Terapêutica Moderada de baixo custo, seguro e de fácil operação, através de dois métodos de resfriamento, sendo um invasivo e outro não-invasivo. Para a indução da HT o equipamento utiliza as mesmas estruturas de módulos Peltier, bomba peristáltica, sensores de temperatura timpânicos e circuito eletrônico, diferenciando-se as placas resfriadoras para o resfriamento do sangue no sistema invasivo, e os reservatórios e resfriadores de água no sistema não-invasivo. Por utilizarem as mesmas estruturas desenvolvidas, ambos os sistemas não podem ser utilizados concomitantemente em um mesmo procedimento.

Para se conseguir alcançar a temperatura da hipotermia rapidamente, foram utilizados 18 módulos Peltier, controlados por Pontes-H. Pelo método de circulação sanguínea extracorpórea se utilizou placas de cobre e alumínio, excelentes condutores de calor, dispostas sobre os módulos Peltier, para o encaixe das linhas de sangue arterial e venoso e melhor controle da temperatura, uma vez que o material das linhas de sangue é isolante térmico. No caso do resfriamento superficial foram utilizados reservatórios e dissipadores de cobre e alumínio para resfriar a água que circula pelos *pads* dispostos sobre o paciente. A utilização

dos módulos Peltier como elemento refrigerador do sistema permitiu que a temperatura fosse controlada com precisão e rapidez.

O *hardware* desenvolvido possibilita uma simples operação do equipamento. Deve-se definir apenas a temperatura de hipotermia desejada e o sistema realiza as operações necessárias para indução e manutenção da hipotermia. O sistema também se encarrega de fazer o reaquecimento automaticamente, quando solicitado, de maneira lenta e gradual (0,2° C por hora).

Com o sistema invasivo desenvolvido foi possível realizar o resfriamento do sangue utilizando-se apenas os circuitos de sangue descartáveis, os mesmos utilizados nos equipamentos de hemodiálise, sem a necessidade de o sangue entrar em contato com qualquer outro reservatório, por ser resfriado dentro do próprio circuito. Essa característica torna o equipamento mais seguro pois reduz o risco de contaminação do sangue e de entrada de ar no circuito e, consequentemente, de embolia, devido às poucas conexões do sistema.

Pelos testes realizados em laboratório, por circulação extracorpórea, a temperatura alvo de 32° C foi atingida em aproximadamente 27 minutos, sendo que 10 minutos foram necessários para a temperatura baixar a 35°C, que é quando os efeitos neuroprotetores se iniciam. Pelo resfriamento superficial a temperatura de 32° C foi alcançada em 1 hora e 8 minutos e em 21 minutos baixou de 35° C. Os resultados obtidos são compatíveis com os equipamentos existentes e suficientes para atender as demandas terapêuticas.

Os métodos invasivo e não-invasivo apresentaram respostas muito próximas de temperatura em função do tempo nas fases de manutenção e reaquecimento. Foi observado uma variação máxima de 0,08° C em torno da temperatura alvo, corroborando a ótima estabilidade do sistema.

Testes *in vivo* são necessários e devem ser a próxima etapa para a finalização deste protótipo e para realização de possíveis ajustes no *software*, porém os resultados obtidos em laboratório foram promissores, sugerindo que este pode ser um novo modelo de equipamento de Hipotermia Terapêutica a ser implementado no sistema de saúde.

5.1 Trabalhos Futuros

Com relação a este projeto, algumas melhorias podem ser adicionadas. O sistema desenvolvido pode ser expandido, módulos Peltier e placas de cobre podem ser adicionados

para que mais partes das linhas de sangue sejam acopladas, podendo impactar positivamente a velocidade de resfriamento do sangue. No caso do método por resfriamento superficial, também mais módulos Peltier podem ser adicionados ao reservatório, possibilitando um nível de resfriamento maior da água que circula pelos *pads* dispostos sobre o paciente.

A temperatura de reaquecimento foi estabelecida via *software* em 0,2° C/h, que é a temperatura recomendada no tratamento do TCE e AVE. Mas em outras patologias, diferentes velocidades de reaquecimento podem ser recomendadas. Uma entrada manual da taxa de reaquecimento definida pelo operador pode ser implementada no sistema.

O sistema desenvolvido teve como objetivo o resfriamento extracorpóreo do sangue utilizando-se das linhas de sangue da hemodiálise. Mas outras aplicações são possíveis com a mesma estrutura desenvolvida como a manutenção de soro gelado sendo aplicado no paciente. Pode-se encaixar mangueiras de soro nas mesmas placas de cobre e alumínio deste projeto para manter o soro, já resfriado previamente, frio durante a aplicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABOU-CHEBL, A.; DEGEORGIA, M. A.; ANDREFSKU, J. C.; KRIEGER, D.W. Technical Refinements and Drawbacks of a Surface Cooling Technique for the Treatment of Severe Acute Ischemic Stroke. **Neurocritical Care**, vol. 1, nº 2, p. 131-143, 2004.
2. AHMED, A. I.; BULLOCK, R.; DIETRICH, D. Hypothermia in Traumatic Brain Injury. **Neurosurgery Clinics of North America**, vol. 27, nº 4, p. 489-497, 2016.
3. ARCTIC SUN® 5000 TEMPERATURE MANAGEMENT SYSTEM. Service Manual and Addendum, 2018. Disponível em: <<http://www.medivance.com/pdf/PK2800264.pdf>>. Acesso em: 5 fevereiro 2020.
4. ASHRAE (American Society of Heating, Refrigerating, and Air Conditioning Engineers) (2009). **Handbook of Fundamentals**. Atlanta: ASHRAE, Inc. 2009.
5. BEHRINGER, W.; SAFAR, P.; WU, X.; NOZARI, A.; ABDULLAH, A.; STEZOSKI, W. TISHERMAN, S. A. Veno-venous Extracorporeal Blood Shunt Cooling to Induce Mild Hypothermia in Dog Experiments and Review of Cooling Methods. **Resuscitation**, vol. 54, p. 89-98, 2002).
6. BENSON, D. W.; WILLIAMS, G. R.; SPENCER, F. C.; YATES, A. J. The Use of Hypothermia After Cardiac Arrest. **Anesthesia & Analgesia**, vol. 38, nº 6, p. 423-428, 1959.
7. BERNARD, S. A. Hypothermia after Cardiac Arrest: Expanding the Therapeutic Scope. **Critical Care Medicine**, vol. 37, nº 7, p. 227-233, 2009.
8. BERNARD, S. A.; BUIST, M. Induced Hypothermia in Critical Care Medicine: A Review. **Critical Care Medicine**, vol. 31, nº 7, p. 2041-2051, 2003.
9. BERNARD, S. A.; BUIST, M.; MONTEIRO, O.; SMITH, K. Induced Hypothermia Using Large Volume, Ice-cold Intravenous Fluid in Comatose Survivors of Out-of-hospital Cardiac Arrest: A Preliminary Report. **Resuscitation**, vol. 56, p. 9-13, 2003.
10. BERNARD, S. A.; JONES, B. M.; HORNE, M. K. Clinical Trial of Induced Hypothermia in Comatose Survivors of Out-of-Hospital Cardiac Arrest. **Annals of Emergency Medicine**, vol. 30, nº 2, p. 146-153, 1997.
11. BIAZZOTTO, C.B.; BRUDNIEWSKI, M.; SCHMIDT, A.P.; AULER JR. J.O.C. Hipotermia no Período Peri-Operatório. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, vol. 56, nº 1, p. 89-106, 2006.

12. BIGELOW, W. G.; MCBIRNIE, J. E. Further Experiences with Hypothermia for Intracardiac Surgery in Monkeys and Groundhogs. **Annals of Surgery**, vol. 137, nº 3, p. 361-365, 1953.
13. BLANKETROL® III MODEL 233 HYPER-HYPOTHERMIA SYSTEM. Operation and Technical Manual, 2018. Disponível em: <<https://www.gentherm.com/sites/default/files/documents/56201-AH%20FINAL.PDF>>. Acesso em 5 fevereiro 2020.
14. BRAINCOOL. **A High End Med-Tech Company**. Disponível em: <http://www.braincool.se/en/products/braincool-system_en>. Acesso em 5 fevereiro 2020.
15. CISNEIROS, M.S.; FEITOSA FILHO, G.S. Hipotermia Terapêutica Após Parada Cardiorrespiratória. Brasil, 2009. Disponível em: <http://www.medicinanet.com.br/conteudos/revisoes/2447/hipotermia_terapeutica_apos_parada_cardiorrespiratoria.htm>. Acesso em 20 mai. 2014.
16. COVACIU, L. *et al.* Intranasal Selective Brain Cooling in Pigs. **Resuscitation**, vol. 76, nº 1, p. 83-88, 2008.
17. CRITICOOL® PATIENT TEMPERATURE MANAGEMENT. Brochure, 2019. Disponível em: <https://newmedical.com.au/wordpress/wp-content/uploads/2019/11/NM_701-00273.RevA_Belmont_CritiCool_Brochure.pdf>. Acesso em 9 janeiro 2020.
18. DAI, W. *et al.* Rapid Surface Cooling by ThermoSuit System Dramatically Reduces Scar Size, Prevents Post-Infarction Adverse Left Ventricular Remodeling, and Improves Cardiac Function in Rats. **Journal of the American Heart Association**, vol. 4, nº 7, p. 1-8, 2015.
19. FAY, T. Early Experiences with Local and Generalized Refrigeration of the Human Brain. **Journal of Neurosurgery**, vol. 16, nº 3, p. 239-259, 1959.
20. FINKELSTEIN, R. A.; ALAM, H. B. Induced Hypothermia for Trauma: Current Research and Practice. **Journal of Intensive Care Medicine**, vol. 25, nº 4, p. 205-226, 2010.
21. FORMAN, D. L.; BHUTANI, V.K.; TRAN, N.; SHAFFER, T. H. A New Approach to Induced Hypothermia. **Journal of Surgical Research**, vol. 40, nº 1, p. 36-42, 1986.
22. GAL, R.; CUNDRLE, I.; ZIMOVA, I.; SMRCKA, M. Mild Hypothermia Therapy for Patients with Severe Brain Injury. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, vol. 104, nº 4, p. 318-321, 2002.
23. HAN, Z.; LIU, X.; LUO, Y.; JI, X. Therapeutic Hypothermia for Stroke: Where to go? **Experimental Neurology**, vol. 272, p. 67-77, 2015.
24. HARKER, J.; GIBSON, P. Heat-stroke: A Review of Rapid Cooling Techniques. **Intensive and Critical Care Nursing**, vol. 11, p. 198-202, 1995.

25. INNERCOOL RTX ENDOVASCULAR SYSTEM. Instructions for Use, 2010. Disponível em: <<https://www.med.lu.se/content/download/62877/474392/file/rtx>>. Acesso em: 5 fevereiro 2020.
26. KUHNEN, G.; JENSEN, N. E; TISHERMAN, S. A. Cooling Methods. In: **Therapeutic Hypothermia**. New York: Springer Science+Business Media, Inc., 2005. cap. 14, p. 211-233.
27. KURISU, K.; YENARI, M. A. Therapeutic Hypothermia for Ischemic Stroke; Pathophysiology and Future Promise. **Neuropharmacology**, vol. 134, p. 302-309, 2018.
28. LEONOV, Y.; STERZ, F.; SAFAR, P.; RADOVSKY, A. Moderate Hypothermia after Cardiac Arrest of 17 Minutes in Dogs: Effect on Cerebral and Cardiac Outcome. **Stroke**, vol. 21, p.1600-1606, 1990.
29. LIU, W. G. *et al.* Effects of Selective Brain Cooling in Patients with Severe Traumatic Brain Injury: A Preliminary Study. **Journal of International Medical Research**, vol. 34, nº 1, p. 58-64, 2006.
30. MARION, D.; BULLOCK, R. Current and Future Role of Therapeutic Hypothermia. **Journal of Neurotrauma**, vol. 26, nº 3, p. 455-467, 2009.
31. MAYER, S. A. *et al.* Clinical Trial of a Novel Surface Cooling System for Fever Control in Neurocritical Care Patients. **Critical Care Medicine**, vol. 32, nº 12, p. 2508-2515, 2004.
32. MEIJER, G. C. M. Thermal Sensors Based on Transistor. **Sensors and Actuators**, vol. 10, nº 1-2, p. 103-125, 1986.
33. MOORE, E. M.; NICHOL, A. D.; BERNARD, S. A.; BELLOMO, R. Therapeutic Hypothermia: Benefits, Mechanisms and Potential Clinical Applications in Neurological, Cardiac and Kidney Injury. **Injury**, vol. 42, nº 9, p. 843-854, 2011.
34. NIEMANN, J.T. Cardiopulmonary Resuscitation. **The New England Journal of Medicine**, vol. 327, nº 15, p. 1075-1080, 1992.
35. NOLAN, J. P. *et al.* Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. **Circulation**, vol. 108, nº 1, p. 118-121, 2003.
36. NOLAN, J.P.; MORLEY, P.T.; VANDEN HOEK, T.L.; HICKEY, R.W. Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest: An Advisory Statement by the Advanced Life Support Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. **Resuscitation**, vol. 57, nº 3, p. 231-235, 2003.

37. NXP. PMP4201 Datasheet. NPN/NPN Matched Double Transistor, 2009. Disponível em: https://assets.nexperia.com/documents/data-sheet/PMP4201V_G_Y.pdf. Acesso em: 14 julho 2015.
38. PARKINS, W.M.; JENSEN, J. M.; VARS, H. M. Brain cooling in the prevention of brain damage during periods of circulatory occlusion in dogs. **Annals of Surgery**, vol. 140, nº 3, p. 284-287, 1954.
39. POLDERMAN, K. H. Application of Therapeutic Hypothermia in the ICU: Opportunities and Pitfalls of a Promising Treatment Modality. Part 1: Indications and Evidence. **Intensive Care Medicine**, vol. 30, nº 4, p. 556-575, 2004.
40. POLDERMAN, K. H. Mechanisms of action, physiological effects, and complications of hypothermia. **Critical Care Medicine**, vol. 37, nº 7, p. 186-202, 2009.
41. POLDERMAN, K. H.; HEROLD, I. Therapeutic Hypothermia and Controlled Normothermia in the Intensive Care Unit: Practical Considerations, Side Effects, and Cooling Methods. **Critical Care Medicine**, vol. 37, nº 3, p. 1101-1120, 2009.
42. QIU, W. *et al.* Noninvasive Selective Brain Cooling by Head and Neck Cooling Is Protective in Severe Traumatic Brain Injury. **Journal of Clinical Neuroscience**, vol. 13, nº 10, p. 995-1000, 2006.
43. RECH, T. H.; VIEIRA, S. R. R. Hipotermia Terapêutica em Pacientes Pós-parada Cardiorrespiratória: Mecanismos de Ação e Desenvolvimento de Protocolo Assistencial. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, vol. 22, nº 2, p. 196-205, 2010.
44. ROSOMOFF, H. L.; GILBERT, R. Brain volume and cerebrospinal fluid pressure during hypothermia. **American Journal of Physiology**, vol. 183, nº 1, p. 19-22, 1955.
45. SAFAR, P.; BEHRINGER, W.; BÖTTIGER, B. W.; STERZ, F. Cerebral Resuscitation Potentials for Cardiac Arrest. **Critical Care Medicine**, vol. 30, nº 4, p. 140-144, 2002.
46. SAFAR, P. J.; KOCHANKEK, P. M. Therapeutic Hypothermia after Cardiac Arrest. **The New England Journal of Medicine**, vol. 346, nº 8, p. 612-613, 2002.
47. SANDESTIG, A.; ROMNER, B.; PER-OLOF, G. Therapeutic Hypothermia in Children and Adults with Severe Traumatic Brain Injury. **Therapeutic Hypothermia and Temperature Management**, vol. 4, nº 1, p. 10-20, 2014.
48. SCHWAB, S. *et al.* Moderate Hypothermia in the Treatment of Patients with Severe Middle Cerebral Artery Infarction. **Stroke**, vol. 29, nº 12, p. 2461-2466, 1998.

49. SCHWARTZ, A. E. *et al.* Isolated cerebral hypothermia by single carotid artery perfusion of extracorporeally cooled blood in baboons. **Neurosurgery**, vol. 39, nº 3, p. 577-581, 1996.
50. SEDZIMIR, C. B. Therapeutic Hypothermia in Cases of Head Injury. **Journal of Neurosurgery**, vol. 16, nº 4, p. 407-414, 1959.
51. SESSLER, D.I.; SLADEN, R.N. Mild perioperative hypothermia. **The New England Journal of Medicine**, vol. 336, nº 24, p. 1730-1737, 1997.
52. SIMOSA, H. F. *et al.* Increased Risk of Deep Venous Thrombosis with Endovascular Cooling in Patients with Traumatic Head Injury. **American Surgeon**, vol. 73, nº 5, p. 461-464, 2007.
53. TEH, D. B. L. I. *et al.* Neuroprotective Assessment of Prolonged Local Hypothermia Post-Contusive Spinal Cord Injury in Rodent. **Spine Journal**, vol. 18, nº 3, p. 507-514, 2018.
54. TEXAS INSTRUMENTS. LMD18201 Datasheet. 3A, 55V H-Bridge, 1998. Disponível em: <<http://www.ti.com/lit/ds/symlink/lmd18201.pdf>>. Acesso em: 2 junho 2016.
55. TEXAS INSTRUMENTS. MSP430F6736 Datasheet. Mixed Signal Microcontroller, 2011. Disponível em: <<https://www.ti.com/lit/ds/symlink/msp430f6736.pdf>>. Acesso em: 31 julho 2015.
56. THERMOGARD XP® TEMPERATURE MANAGEMENT SYSTEM. Operation Manual, 2009. Disponível em: <<https://api.zoll.com/-/media/public-site/products/thermogard-xp/600479-001-rev-2-cg3-tgxp-ops-manual-usa.ashx>>. Acesso em: 5 fevereiro 2020.
57. URBANO, L. A.; ODDO, M. Therapeutic Hypothermia for Traumatic Brain Injury. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, vol. 12, nº 5, p. 580-591, 2012.
58. VARON, J.; ACOSTA, P. Therapeutic Hypothermia: Past, Present and Future. **American College of Chest Physicians**, vol. 133, nº 5, p. 1267-1274, 2008.
59. VIRKKUNEN, I.; YLI-HANKALA, A.; SILFVAST, T. Induction of Therapeutic Hypothermia After Cardiac Arrest in Prehospital Patients Using Ice-cold Ringer's Solution: a Pilot Study. **Resuscitation**, vol. 62, nº 3, p. 299-302, 2004.
60. WANG, C. C. *et al.* The Neuronal Protective Effects of Local Brain Cooling at the Craniectomy Site After Lateral Fluid Percussion Injury in a Rat Model. **Journal of Surgical Research**, vol. 185, nº 2, p. 753-762, 2013.

61. WEIHS, W. *et al.* Outcome After Resuscitation Using Controlled Rapid Extracorporeal Cooling to a Brain Temperature of 30° C, 24° C and 18° C During Cardiac Arrest in Pigs. **Resuscitation**, vol. 81, n° 2, p. 242-247, 2010.
62. ZVIMAN, M. M. *et al.* A New Method for Inducing Hypothermia During Cardiac Arrest. **Critical Care Medicine**, vol. 32, n° 9, p. 369-373, 2004.

APÊNDICE A

FOTOS DO PROTÓTIPO DESENVOLVIDO

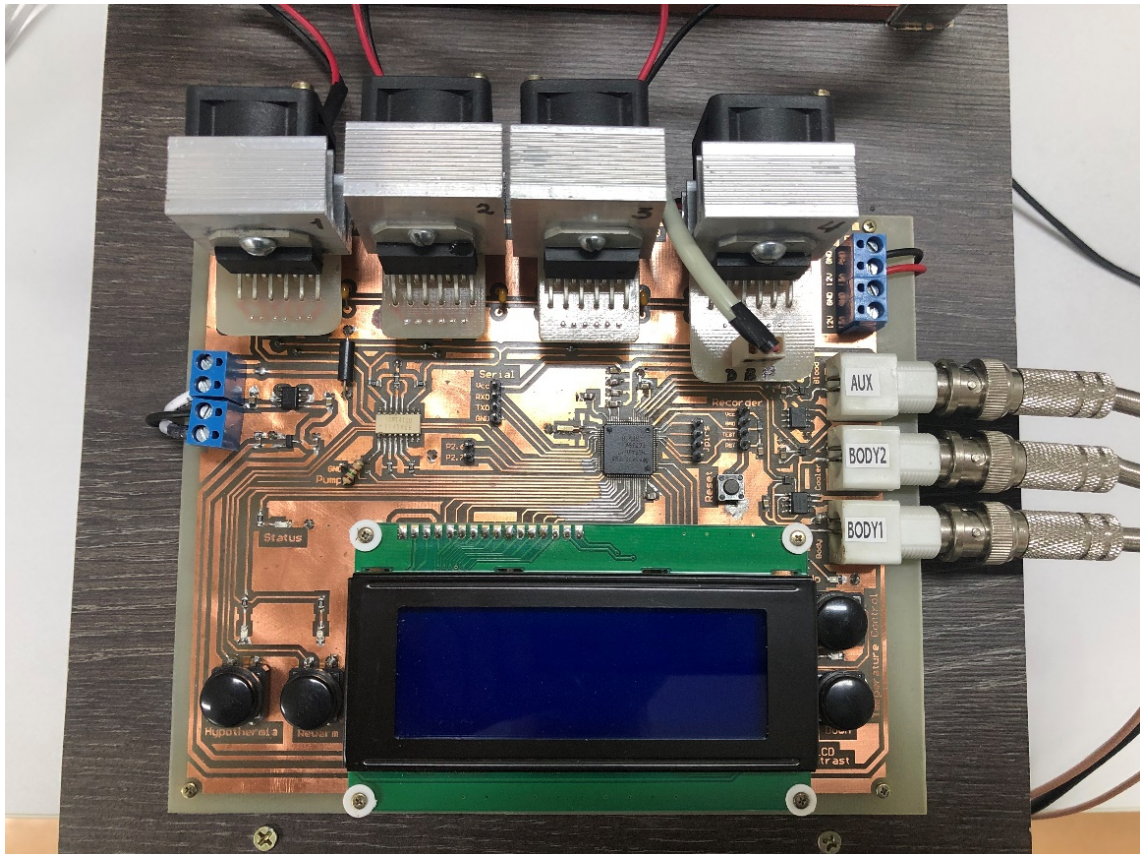


Figura A.1 – Placa principal

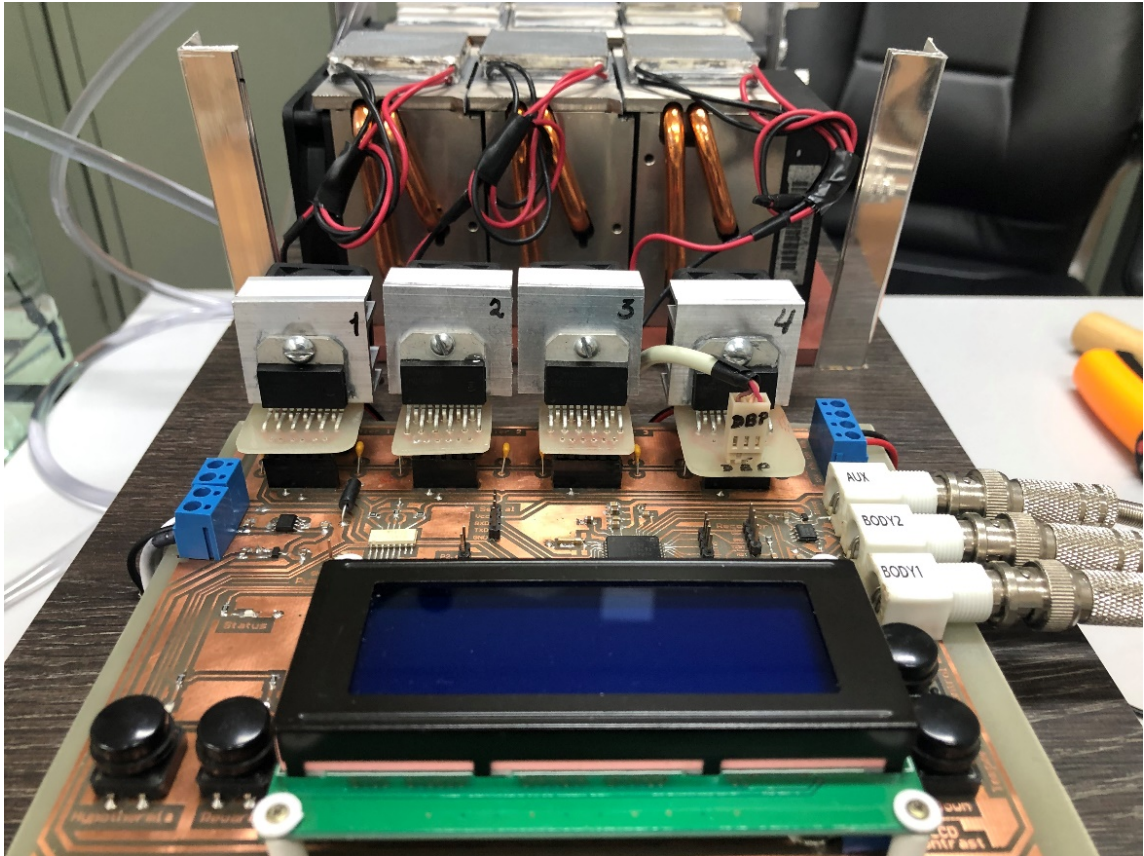


Figura A.2 – Placa principal e módulos Peltier



Figura A.3 – Módulos Peltier



Figura A.4 – Placa de cobre do sistema invasivo, bomba peristáltica e circuito de controle da bomba.

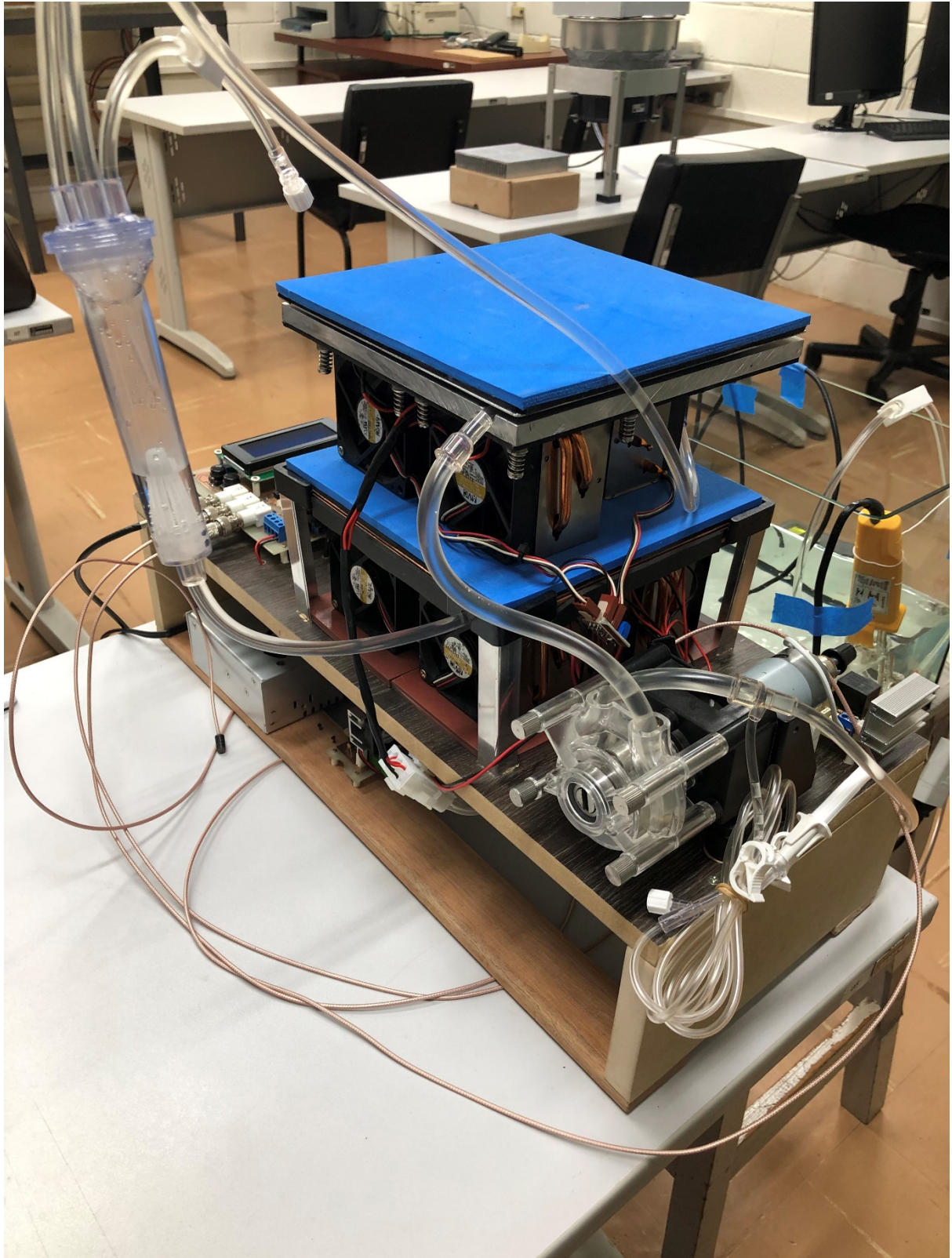


Figura A.5 – Protótipo completo do sistema invasivo com as placas de cobre e alumínio sobre os módulos Peltier e linhas de sangue acopladas na bomba peristáltica e nas placas de resfriamento.



Figura A.6 – Protótipo completo do sistema não-invasivo com os dissipadores e reservatório de alumínio sobre os módulos Peltier e dissipador com cânulas de cobre conectados a bomba peristáltica e aos *pads* do Arctic Sun®.

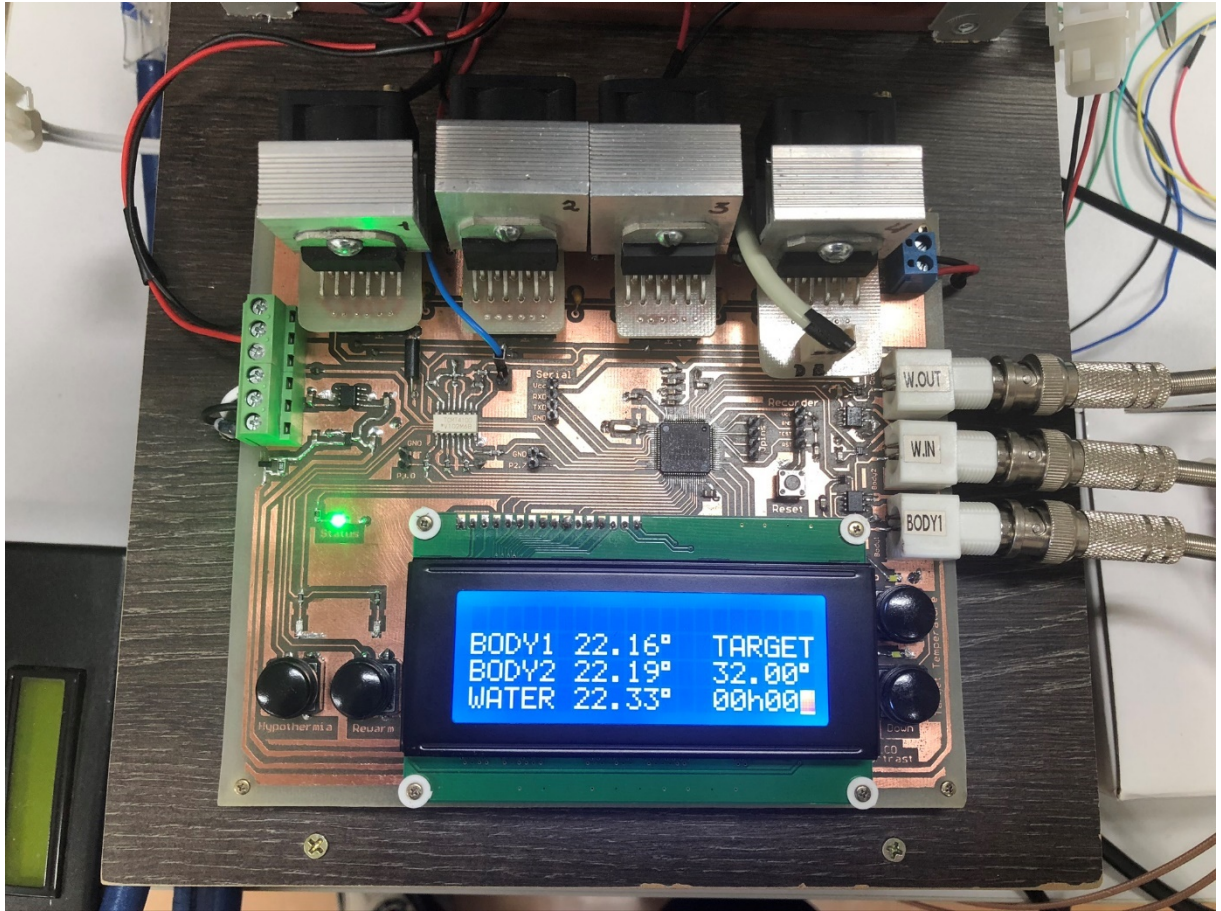


Figura A.7 – Placa principal ligada.